

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. G. G. Wendt

Die Chorea Huntington im Regierungsbezirk Kassel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Helwig Georg Hooß
aus Stettin

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. G. G. Wendt

Die Chorea Huntington im Regierungsbezirk Kassel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Helwig Georg Hooß

aus Stettin

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 29. August 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. habil. H. Heuser

Referent: Prof. Dr. med. G. G. Wendt

Correferent: Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Ehrhardt

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	5
A) Zweck der Untersuchung	5
B) Die Chorea Huntington	11
II. Methodik	14
A) Wege zur Bestimmung der Häufigkeit der Krankheit	14
B) Arbeitsweise im Regierungsbezirk Kassel..	24
III. Ergebnisse	31
A) Häufigkeit der Krankheit in der Wohnbevöl- kerung des Regierungsbezirks Kassel zwischen 1910 und 1961	32
B) Vergleich mit Untersuchungen in anderen Gebieten	40
C) Häufigkeit der Krankheit unter den Geburtsjahrgängen 1880-1909 im Regierungs- bezirk Kassel	46
IV. Fehlerquellen bei der Häufigkeitsbestimmung ..	52
V. Zusammenfassung	59
VI. Anhang	61
A) Tabellen zur Häufigkeit der Chorea Hun- tington im Regierungsbezirk Kassel	61
B) Beispiele zur Erläuterung von Kap. II,B .	77
C) Schrifttumsverzeichnis	83

I. Einleitung

A) Zweck der Untersuchung.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die Häufigkeit, mit der die Chorea Huntington im Regierungsbezirk Kassel vorkommt, festzustellen. Auf den ersten Blick mag das Vorhaben, die Häufigkeit einer gut definierten Krankheit zu ermitteln, leicht durchführbar erscheinen. Bei der eingehenden Beschäftigung mit dieser Aufgabe werden jedoch Schwierigkeiten deutlich, die unter bestimmten Umständen unüberwindbar sein können. Es wird in dieser Arbeit zu zeigen sein, wo diese Schwierigkeiten liegen.

Die Kenntnis der Häufigkeit einer Krankheit ist nicht nur von theoretischem Interesse, sondern hat durchaus praktische Bedeutung. In besonderem Maße gilt das für eine Erbkrankheit. Ein wesentlicher Grund dafür ist folgender:

Von vielen Seiten wird in letzter Zeit die Sorge laut, dass die zivilisatorischen Einflüsse, denen der Mensch in zunehmendem Maße unterworfen ist, grosse Gefahren mit sich bringen. In den Vordergrund wird dabei häufig die Furcht vor Veränderungen der Erbanlagen gestellt. Mag diese Furcht vielleicht auch vielfach übertrieben werden, so ist sie doch keineswegs unbegründet.

Seit der Entdeckung MULLERS, dass durch Einwirkung von Röntgenstrahlen die Mutationsrate bei *Drosophila* wesentlich erhöht wird, wurde auch für andere Strahlenarten an verschiedenen Versuchsobjekten eine mutagene Wirksamkeit festgestellt. Weitere Experimente erwiesen später, dass auch eine Reihe von Chemikalien, darunter Medikamenten, im Experiment Mutationen auslösen können. Die in der medizinischen Diagnostik und Therapie wie auch in verschiedenen Forschungsrichtungen unerlässliche Anwendung der Röntgenstrahlen, die in immer grösserem Maße betriebene Nutzarmachung von Kernenergie, der "fall-out" von militärischen Atomexperimenten sowie die weite Verbreitung vieler chemischer Mutagene sind es, die die Befürchtung erwecken, dass möglicherweise für den Menschen die Gefahr besteht, dass zu den spontanen Änderungen seiner Erbanlagen induzierte Mutationen hinzukommen. Gefährlich wäre das insofern, als das im Laufe der Evolution herausgebildete Gleichgewicht der Erbanlagen, welches die in der Umwelt des Menschen günstigsten Lebensbedingungen garantiert, empfindlich gestört würde.

Die therapeutischen Fortschritte, die es ermöglichen, viele Erbkrankte so erfolgreich zu behandeln, dass ihre Fortpflanzung nicht mehr wesentlich eingeschränkt ist, haben zur Folge, dass die Selektion, der regulierende Faktor der Evolution, an Wirksamkeit mehr und mehr einbüsst. Diese von

NACHTSHEIM (1955) als "Kontraselektion" bezeichnete Tatsache führt dazu, dass die krankhaften Gene eine immer grössere Verbreitung in der Bevölkerung erfahren. Umso grösser wäre daher die Gefahr, die sich aus einer zusätzlichen Erhöhung der Mutationsrate ergäbe.

Die Wirkung der verschiedenen physikalischen und chemischen Mutagene auf die menschlichen Erbanlagen lässt sich schwer abschätzen. Denn die experimentellen Befunde gelten nur für das jeweilige Versuchsobjekt unter den jeweiligen Versuchsbedingungen. Voraussetzung für genetische Mutationen, d.h. für solche, die an die Folgegenerationen vererbt werden - im Gegensatz zu somatischen Mutationen, welche von der betroffenen somatischen Zelle nur an die Tochterzellen im selben Organismus weitergegeben werden (bei sich vegetativ vermehrenden Organismen auch an die Nachkommen) - ist u.a., dass das auslösende Mutagen an die Keimzellen und in ihnen an die Chromosomen gelangt. Diese Bedingung ist von Organismus zu Organismus in sehr unterschiedlicher Weise gegeben. Das sei als ein Beispiel dafür genannt, dass die Bedingungen für die Wirksamkeit von Mutagenen für verschiedene Objekte sehr verschieden sein können. Man kann daher aus der Wirkung einer Substanz oder einer Strahlung auf die Erbanlagen eines Versuchsobjektes nicht ihre Wirksamkeit auf die Gene des Menschen ableiten. Da jedoch die Grundstruktur des genetischen Materials, der DNS, bei allen Organismen die gleiche ist, besteht die Befürchtung, dass auch beim Menschen Erbänderungen durch künstliche Mutagene hervorgerufen werden, wohl zu Recht.

Da es nicht möglich ist, am Menschen die Wirkung von Mutagenen direkt nachzuweisen, erscheint der Versuch berechtigt, sie indirekt zu beobachten, indem man die Mutationshäufigkeit verfolgt. Es ist sicher, dass viele Neumutationen unerkannt bleiben, da man die Wirkung der meisten Einzelgene nicht kennt, denn die meisten normalen Erbmerkmale des Menschen werden jeweils durch eine ganze Anzahl von Genen verursacht. Ein von einem einzelnen Gen abhängiges Merkmal hebt sich im allgemeinen nur dann aus dem gesamten Genbestand deutlich heraus, wenn es eine krankhafte Störung darstellt. Eine Ausnahme bilden die Blutgruppengene. Es ist also notwendig, sich bei der Schätzung der Häufigkeit von Erbänderungen auf solche Merkmale zu beschränken, für die eindeutig feststeht, dass sie von einem bestimmten Gen abhängen und eine Änderung desselben klar erkennen lassen.

Über die Mutationsraten bestimmter Erbanlagen liegen verschiedene Untersuchungen vor (Tab.1). Alle bisher vorliegenden Schätzungen gelten jeweils nur für einen bestimmten Zeitpunkt. Sie können daher nichts darüber aussagen, ob die Mutationsraten gleich bleiben oder sich ändern. Das zu wissen ist aber notwendig, denn es liesse sich sonst bei einer zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommenen Schätzung nicht beurteilen, ob eine eventuelle Veränderung der Mutationsrate tatsächlich auf irgendwelchen künstlichen Einflüssen beruhe oder ob sie eine natürliche Erscheinung sei. Um die Grundlage zu einer solchen Beurteilung zu schaffen, ist es notwendig, die Mutationsrate über einen grösseren Zeitraum hin zu bestimmen.

Erbmerkmal	untersuchte Bevölkerung	Mutations- rate	Zahl der Neu-Mu- tanten auf 1 Mill. Gameten
Pelger-Anatomie	Deutschland	$2,7 \times 10^{-5}$	27
Chondro- dysplasie	Dänemark	1×10^{-5}	10
	Nordirland	$1,3 \times 10^{-5}$	13
Aniridie	Dänemark	$0,29(-5) \times 10^{-6}$	0,29 (-5)
	Michigan (USA)	$0,26 \times 10^{-6}$	0,26
Dystrophia myotonica	Nordirland	8×10^{-6}	8
	Schweiz	$1,6 \times 10^{-5}$	16
Retinoblastom	England	$6-7 \times 10^{-6}$	6-7
	Michigan (USA)		
	Schweiz		
	Deutschland		
Neurofibroma- tose	Michigan(USA)	1×10^{-4}	100
Polyposis intestini	Michigan (USA)	$1-3 \times 10^{-5}$	10-30
Marfan-Syndrom	Nordirland	$4,2-5,8 \times 10^{-6}$	4,2-5,8
Cysten- nieren	Dänemark	$6,5-12 \times 10^{-5}$	65-120
Akrocephalo- syndaktylie	England	3×10^{-6}	3
Hämophilie	Dänemark	$3,2 \times 10^{-5}$	32
	Schweiz	$2,2 \times 10^{-5}$	22
Dystrophia musculorum progressiva, frühe Becken- gürtelform	Utah(USA)	$9,5 \times 10^{-5}$	95
	Nordirland	$6,0 \times 10^{-5}$	60
	England	$4,3 \times 10^{-5}$	43
	Süddeutschld.	$4,8 \times 10^{-5}$	48
	Wisconsin(USA)	$9,2 \times 10^{-5}$	92

Tab. 1 Schätzungen von Mutationsraten verschiedener Gene
(Nach VOGEL, 1961, und NACHTSHEIM, 1955)

Zur Bestimmung der Mutationsrate eines Gens gibt es verschiedene Wege (VOGEL, 1961). Grundsätzlich kann man 2 Methoden unterscheiden:

Bei der direkten Methode wird die Zahl der Neumutanten in Beziehung gesetzt zur Gesamtzahl der Allele in der Bevölkerung, also zur doppelten Gesamtbevölkerungszahl - jeder Mensch besitzt ja zu einem jeden Genlocus zwei Allele - ; diese Methode setzt voraus, dass alle Genträger in der Bevölkerung erfasst und unter ihnen die Neumutanten erkannt und ausgezählt werden können.

Wo das nicht möglich ist, bietet sich die indirekte Methode an. Bei ihr wird angenommen, dass die Genhäufigkeit gleichbleibt, so dass sich aus der relativen Fertilität der Genträger die Mutationsrate des Gens ergibt; denn wenn die Fortpflanzung der Genträger geringer ist als die von vergleichbaren gesunden Menschen derselben Bevölkerung, kann ja die Genhäufigkeit nur durch eine entsprechende Mutationsrate auf derselben Höhe gehalten werden. Die indirekte Methode verlangt neben der Kenntnis der relativen Fertilität der Genträger also ebenfalls die Bestimmung der Häufigkeit aller Genträger in der Bevölkerung.

Bei der Abschätzung von Mutationsraten ist also die Bestimmung der Häufigkeit eines Erbmerkmals in einem definierten Gebiet die entscheidende Grundlage.

Die Kenntnis der Häufigkeit eines Erbmerkmals und besonders einer Erbkrankheit ist daneben auch zur Beantwortung von anderen Fragen wichtig. In der Populationsgenetik z.B. ist sie möglicherweise imstande, die rassischen Verschiedenheiten zwischen mehreren Bevölkerungen zu beleuchten.

Ein anderes Beispiel sind gesundheitspolitische Überlegungen, für die sie von Bedeutung sein kann, auch ohne dass damit so extreme Massnahmen verbunden sein müssen, wie sie im 3. Reich praktiziert wurden. Erbbiologische Beratungen können sich u.U. auf sie stützen. Auch klinischen Belangen kommt sie zunutze: Bei differentialdiagnostischen Erwägungen kann die Kenntnis der Häufigkeit einer Krankheit die Entscheidung erleichtern. So fiel früher die Phenylketonurie unter die Sammeldiagnose "Oligophrenie". Seit man weiss, dass sie sehr viel häufiger ist, als man früher annahm, denkt der Arzt bei einem Schwachsinnigen viel eher an die Möglichkeit, dass eine PKU vorliegen könne.

Die Bestimmung der Häufigkeit einer Erbanlage bringt gewisse Schwierigkeiten mit sich. Relativ einfach, wenn auch keineswegs möglich ohne grossen Arbeitsaufwand, ist sie dann, wenn das Merkmal so häufig ist, dass das Ergebnis einer Reihenuntersuchung in einem nicht ausgelesenen Teil

der Bevölkerung - etwa an Schulkindern - einen Anhalt geben kann. Ein solches Merkmal muss aber einerseits so leicht erkennbar sein, dass seine Feststellung keines besonderen diagnostischen Apparates bedarf, und darf andererseits seine Träger nicht wesentlich beeinträchtigen, so dass eine derartige Stichprobe auch tatsächlich auslesefrei ist. Denn wenn beispielsweise das Merkmal dazu führen würde, dass ein grosser Teil der Genträger in Hilfsschulen, Krüppelheimen o.ä. aufwächse, läge bei einer Reihenuntersuchung an Volksschulkindern eine negative Auslese vor.

Die PELGER-HUET'sche Kernanomalie, deren Mutationsrate NACHTSHEIM (1954) untersuchte, ist ein Merkmal, bei dem bei solchem Vorgehen Auslesefreiheit gegeben ist.

Bei selteneren Merkmalen reicht eine Stichprobe nicht aus, sondern man muss alle Genträger in der Bevölkerung erfassen. Das hat zur Voraussetzung, dass alle Betroffenen einem Arzt bekannt werden, über den der Untersucher Kenntnis von ihnen erhalten kann. Dies ist der Fall bei angeborenen Defekten, wenn sie leicht erkannt und im Geburtsprotokoll bzw. im Hebammenbuch festgehalten werden, oder wenn routinemässig daraufgerichtete Untersuchungen vorgenommen werden, wie z.B. in manchen Ländern neuerdings bei der Phenylketonurie.

Wird dagegen ein Erbmerkmal erst einige Zeit nach der Geburt manifest, so hat seine Häufigkeitsbestimmung zur Voraussetzung, dass es den Träger so beeinträchtigt, dass er in jedem Fall einen Arzt aufsucht. Die Schwierigkeiten, die bei einem Merkmal mit höherem Manifestationsalter auftreten, werden am Beispiel der Huntington'schen Chorea an anderer Stelle noch ausführlich besprochen.

Bei der Auswahl eines für die Mutationsratenschätzung geeigneten Merkmals ergeben sich folgende Bedingungen:

1. Es muss sich um eine Genmutation handeln, also ein Merkmal, dass einem monomeren Erbgang folgt.
2. Der Erbgang des Merkmals muss einfach-dominant oder x-chromosomal-rezessiv sein.

3. Die Penetranz des Merkmals darf nicht wesentlich unter 100 Prozent liegen.
 4. Merkmale, für die Heterogenie als sicher oder ~~wahr-~~scheinlich gelten muss, müssen ausscheiden.
 5. Das Merkmal darf nicht als Phänokopie vorkommen.
 6. Das Merkmal darf nicht allzu selten sein.
- (NACHTSHEIM, VOGEL, WENDT, 1960).

(Der Begriff "dominant" unter 2. darf dabei so aufgefasst werden, dass auch solche Gene als "dominant" zu gelten haben, die durch einen Heterozygoten-Test erkennbar sind!).

Am Marburger Institut für Humangenetik werden seit einigen Jahren Untersuchungen durchgeführt, die der Beantwortung der Frage dienen, ob die Häufigkeit der Mutationen beim Menschen in den letzten Jahrzehnten Veränderungen unterworfen war oder es derzeit ist. Zum andern soll dabei erarbeitet werden, ob in der Mutationsrate regionale Unterschiede bestehen. (WENDT, 1961/1962). Das bei dieser Arbeit gesammelte Material unterliegt ausserdem einer intensiven klinischen Bearbeitung.

Eine der hier untersuchten Krankheiten ist die Chorea Huntington, für die die zur Mutationsratenschätzung notwendigen Voraussetzungen im wesentlichen gegeben sind. WENDT hat in seinem Referat auf dem Internationalen Genetikersymposium vom 27.2. - 1.3.1959 in Barsinghausen/Hannover eingehend dargelegt, auf welche Weise bei der Sammlung aller Fälle aus dem gesamten Bundesgebiet vorgegangen wird.

Mit der vorliegenden Arbeit wird die Erfassung der Chorea-tiker für den Regierungsbezirk Kassel vorläufig abgeschlossen. Der Regierungsbezirk Kassel erscheint für die Untersuchung deshalb besonders geeignet, weil zum ersten die geographische Lage Marburgs es ermöglicht, alle Orte relativ leicht zu erreichen. Zum anderen handelt es sich hier vorwiegend um eine ländliche Bevölkerung. Der hierin liegende Vorteil ist der, dass Familienerhebungen in kleinen Orten auf Grund der persönlichen Bekanntschaft der Standesbeamten und der

Bürgermeister mit den meisten ansässigen Familien häufig wesentlich gründlicher durchgeführt werden können, als es in Großstädten der Fall ist. Hinzu kommt, dass die Bevölkerungsbewegung auf dem Lande geringer ist als in der Stadt.

B) Die Chorea Huntington.

In zahlreichen Arbeiten sind Genetik, Klinik und Pathologie der Chorea hereditaria progressiva (Erbveitstanz) eingehend beschrieben worden. Es mag daher im Rahmen dieser Untersuchung genügen, wenn die Wesenszüge der Krankheit nur kurz skizziert werden.

Die Krankheit wurde 1872 durch den amerikanischen Arzt Dr. George Huntington (Abb. 11) weithin bekannt gemacht, nachdem frühere Beschreibungen nur ein geringes Echo gefunden hatten.

Huntington wies in seinem Vortrag auf den dominanten Erbgang und die hohe Expressivität hin, ohne freilich diese Begriffe schon zu kennen:

"Wenn von den Eltern einer oder beide Zeichen der Krankheit dargeboten haben..., so leiden von den Kindern regelmässig eins oder auch mehrere daran, vorausgesetzt,

dass sie das mittlere



GEORGE HUNTINGTON, M.D.
(IN 1872.)

(aus Browning, 1908)

Alter erreichen. Gehen aber durch irgendeinen Zufall die Kinder ohne sie durchs Leben, so ist der Bann gebrochen, und die Enkel und Grossenkel der zuerst Befallenen können sicher sein, dass sie von der Krankheit freibleiben werden... So unbeständig und wetterwendisch die Krankheit in anderer Hinsicht sein mag, darin bleibt sie fest, sie überspringt nie eine Generation, um die nächste zu befallen."

(bei Steyerthal, 1908).

Die Krankheit manifestiert sich gewöhnlich im mittleren Lebensalter. WENDT (1959) hat an abgeschlossenen Geburtsjahrgängen ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 43,97 Jahren berechnet. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug für die von WENDT und Mitarbeitern (WENDT, LANDZETTEL und SOLTH, 1960) bearbeiteten Geburtsjahrgänge 1870 - 1891 12,9 Jahre, das Sterbealter im Mittel 56,37 Jahre (WENDT, SOLTH und LANDZETTEL, 1961).

Die klassischen Symptome der Chorea Huntington sind unkoordinierte, regellose Zwangsbewegungen bei Hypotonie der quergestreiften Muskulatur. Mit Fortschreiben des Leidens kommt es allmählich zu einer Demenz, die bis zur völligen Verblödung führen kann. Daneben werden psychopathische Wesenszüge und Psychosen beobachtet (PANSE, 1942). Die psychotischen Veränderungen sind nicht so charakteristisch, dass nicht auch nach längerer Beobachtung noch Fehldiagnosen gestellt würden. Auch das neurologische Bild und der Krankheitsverlauf können vom typischen Leitsyndrom (PANSE) erheblich abweichen:

Das hypoton-hyperkinetische Syndrom kann ins Gegenteil, ein hyperton-hypokinetisches, verkehrt sein, so dass z.B. die Abgrenzung von der WILSON'schen Pseudosklerose manchmal Schwierigkeiten bereitet. Die Bewegungsstörungen können jahrelang ganz zurücktreten hinter den psychischen Abnormitäten, in anderen Fällen fehlen diese ganz und jene beherrschen das Bild. Vegetative, sensible und (selten) sensorische Störungen kommen ebenfalls vor. Der Beginn des Leidens liegt in manchen Fällen schon in der Kindheit, andere Patienten erkranken erst mit über 70 Jahren. Es gibt Kranke, die schon nach kurzem Verlauf sterben; bei anderen währt das Leiden jahrzehntelang, zuweilen ohne wesentliche Progression.

Pathologisch-anatomisch findet man eine symmetrische Hirnatrophie (HALLERVORDE, 1957). Das Charakteristische für die Chorea Huntington ist dabei die besondere Betonung der Veränderungen im Corpus striatum und anderen Teilen des

extrapyramidalen Systems wie Globus pallidus und Nucleus dentatus. SPATZ sprach deshalb von einer "Systematrophie". Nun sind aber z.B. auch Thalamus und Hypothalamus betroffen, und regelmässig ist die Grosshirnrinde, und zwar vor allem die des Stirnhirns, atrophisch verändert - soweit es sich nicht um einen der relativ seltenen Fälle von Chorea Huntington ohne Demenz handelt. Von einer strengen Elektivität des Prozesses kann also nicht gesprochen werden.

Histologisch handelt es sich vorwiegend um eine einfache Nervenzellatrophie mit reaktiver Gliose.

dass er dieses Bild während seines ganzen Lebens nicht vergass (bei Spillane und Philipps, 1937). Schon aus dieser Beschreibung geht hervor, dass die Kranken auch in fortgeschrittenem Stadium nicht immer unfähig sind, sich frei zu bewegen.

REED und CHANDLER (1958) fanden, dass durchschnittlich etwa 11 Jahre zwischen Krankheitsbeginn und erster Klinikaufnahme vergehen. Auch LANDZETTEL (1961) weist darauf hin. Es gibt sogar Choreatiker, die während des ganzens Lebens kein Krankenhaus aufsuchen. Das gilt für frühere Jahre allerdings mehr als für die Gegenwart. Daraus erhellt einmal mehr, dass der Erfassungstichtag um Jahre zurückliegen muss. Noch etwas anderes ergibt sich: Man darf sich bei einer Sammlung aller Fälle von Chorea Huntington nicht auf das Krankengut von Heil- und Pflegeanstalten beschränken, sondern muss zumindest auch das der frei praktizierenden Fachärzte berücksichtigen. Darüber hinaus ist es notwendig, eingehende Familienbefragungen durchzuführen unter den Verwandten der Patienten, die man in dem Klientel der Krankenhäuser und der Ärzte in der freien Praxis gefunden hat. Nur durch solches Vorgehen ist gewährleistet, dass die Patienten, die zur Zeit der Untersuchung noch zu Hause gepflegt werden oder überhaupt nicht ins Krankenhaus kommen, dem Untersucher nicht unbekannt bleiben. Denn da die Fertilität der Choreatiker nur wenig gegenüber der der Normalbevölkerung herabgesetzt zu sein scheint (WENDT, 1961) und das Gen eine fast 100%ige Penetranz besitzt (NACHTSHEIM, 1955), haben solche Patienten meistens mehrere kranke Verwandte, von denen im allgemeinen wenigstens einer irgendwann im Krankenhaus war. Die Wahrscheinlichkeit, dass noch nicht anstaltsbedürftige Choreatiker nicht erfasst werden, ist daher gering, wenn man ausführliche Familienbefragungen vornimmt.

Ihre Notwendigkeit geht daraus hervor, dass REED und CHANDLER (1958) in Michigan (USA) von etwa 1/3 ihrer Fälle nur durch deren Verwandtschaft mit anderen Choreatikern Kenntnis erhielten, dass BROTHERS und MEADOWS (1955)

in Victoria unter 140 Patienten nur 74 fanden die vorübergehend oder dauernd in Krankenhausbehandlung waren, und dass PARKER (1958) in Queensland bei nur 25 von insgesamt 65 Fällen feststellte, dass sie einmal oder wiederholt in ein Krankenhaus eingewiesen worden waren.

Zu 3.: In der Einleitung wurde das durchschnittliche Manifestationsalter der Chorea Huntington mit rund 44 Jahren angegeben und auf die breite Streuung des Krankheitsbeginns zwischen Kindheit und Alter hingewiesen. WENDT (1959) fand für die verschiedenen Lebensalter der Chorea-Genträger folgende Erkrankungshäufigkeiten:

Erkrankungsalter (Jahre)	Kumulative prozentuale Häufigkeit (%)
1-5	-
6-10	0,1
11-15	0,8
16-20	2,2
21-25	5,4
26-30	13,0
31-35	21,9
36-40	35,3
41-45	51,7
46-50	71,5
51-55	85,5
56-60	95,1
61-65	98,6
66-70	99,7
71-75	100

Tab.1 Kumulative prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Erkrankungsalter bei der Chorea Huntington.

(Die Werte wurden deshalb kumulativ anstatt einer Normalverteilung entsprechend angegeben, weil so deutlicher wird, ein wie grosser Teil der Genträger im jeweiligen Lebensalter bereits krank - also als Genträger erkennbar - ist).

Aus den Werten der Tabelle 1 geht hervor, dass bis zum Ende ihres 50. Lebensjahres 28% der Genträger noch nicht als solche zu erkennen sind. Nach dem 60. Lebensjahr sind es noch fast 5%. In seltenen Fällen (0,3%) erkranken die Genträger sogar erst nach dem 70. Lebensjahr.

Das hohe Manifestationsalter zwingt zu einer scharfen Unterscheidung zwischen den manifest erkrankten Genträgern, also den tatsächlichen Choreatikern, deren Zahl man direkt ermitteln kann, und den Genträgern insgesamt, zu denen sowohl die bereits erkrankten Choreatiker als auch die noch nicht manifest erkrankten Genträger gehören. Da es bisher keine Untersuchungsmethode gibt, die die Anlage zur Chorea Huntington vor Krankheitsausbruch erkennen liesse (OEPPEN, 1965), kann man die Gesamtzahl der Genträger nicht direkt erfassen, sondern man muss sie aus der gewonnenen Zahl der manifest erkrankten Choreatiker berechnen.

Im folgenden bezeichne ich die manifest erkrankten Genträger als "Choreatiker" und die noch nicht erkrankten als "gesunde Genträger". Mit "Heterozygoten" (ohne Attribut) sind sowohl Erkrankte wie noch Gesunde gemeint.

Will man in einer Bevölkerung nicht nur die Häufigkeit der Choreatiker ermitteln, sondern auch die aller Heterozygoten, gibt es verschiedene Möglichkeiten.

a) REED und CHANDLER (1958) bestimmten die Häufigkeit der Choreatiker in Michigan für einen mehrere Jahre zurückliegenden Stichtag. Unter Zuhilfenahme der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Erkrankungsalter ermitteln sie die Häufigkeit der Heterozygoten nach folgender Formel:

$$f = \frac{H}{\sum_x N_x P_x}$$

H = Anzahl der beobachteten Choreatiker zum Zeitpunkt T.

P_x = Anteil derjenigen Heterozygoten, deren Chorea im Alter x erkannt wurde.

N_x = Gesamtzahl der Bevölkerung zum Zeitpunkt T im Alter x.

f = Frequenz der Heterozygoten in der Gesamtbevölkerung zum Zeitpunkt T.

Die Werte für x ergeben sich aus der von den Autoren ermittelten Verteilung der verschiedenen Erkrankungsalter.

Eine direkte Bestimmung der Häufigkeit der Heterozygoten in der Bevölkerung ist nur für diejenigen möglich, bei denen die Erbanlage sich im Laufe des Lebens manifestiert. Etliche Genträger sterben ja, bevor es dazu kommt, dass das Chorea-Gen in Erscheinung treten könnte, also vor Erreichen ihres Manifestationsalters. Diese sind dann als Genträger nicht in Erscheinung getreten, können also nicht erfasst werden.

Die Häufigkeit derer, die das Erkrankungsalter erreichen ganz gleich, ob sie am Stichtag schon erkrankt waren oder nicht, lässt sich bestimmen, wenn man sie für einen Zeitpunkt ermittelt, seit welchem bis zur Gegenwart soviel Zeit vergangen ist, dass auch die damals erst neu geborenen ihr Erkrankungsalter inzwischen erreicht haben. Man darf aber diesen Stichtag nicht so weit zurückverlegen, dass man nicht auch die ältesten zu dem Zeitpunkt lebenden Heterozygoten noch erfassen könnte.

Aus der Tabelle 1 ergibt sich, dass das späteste beobachtete Erkrankungsalter bei fast 75 Jahren liegt. Wähle ich einen Stichtag, seit dem 55 Jahre vergangen sind, so entgeht ein geringer Teil der Genträger der Erfassung:

Die Heterozygoten, die an diesem Tag leben, sind über alle Altersklassen verteilt, von den neu geborenen bis zum höchsten Alter. Die ältesten von ihnen sind schon am Stichtag krank und daher als Genträger erkennbar. Bei denjenigen, welche damals im mittleren Alter standen, hat das Gen sich inzwischen manifestiert. Nur ein kleiner Prozentsatz von denjenigen, die am Stichtag das 20. Lebensjahr noch nicht erreicht hatten, ist in der Gegenwart noch nicht manifest erkrankt und entgeht daher der Erfassung. Einen weiter zurückliegenden Stichtag zu wählen, erscheint aber deshalb nicht günstig, weil ja auch solche Choreaerkrankte erfasst werden müssen, die schon kurz nach diesem Tag starben. Das wird jedoch umso schwieriger, je längere Zeit seitdem vergangen ist.

Genauer als für die Wohnbevölkerung an einem weit zurückliegenden Stichtag kann man die Häufigkeit derjenigen Heterozygoten, bei denen die Krankheit manifest wird, für bestimmte entsprechend alte Geburtsjahrgänge feststellen. Ein solches Vorgehen wird jedoch zu einem niedrigeren Ergebnis führen, da die Bezugsszahl relativ grösser ist: Sie umfasst alle Lebendgeborenen, sowohl diejenigen, die schon im frühen Kindesalter gestorben sind als auch die, welche ein hohes Alter erreicht haben, während die Heterozygoten, die erfassbar geworden sind, im Durchschnitt 44 Jahre alt wurden. Bei der Wohnbevölkerung dagegen trifft diese Auslese nicht in demselben Maße zu, denn ihre Zahl ist ja um die Frühgestorbenen teilweise vermindert gegenüber den von ihr umfassten Geburtsjahrgängen, wenn auch nicht so stark wie die Zahl der krank gewordenen Heterozygoten. Die Wahl des Geburtszeitraumes wird wie die des Stichtages durch das höchstmögliche Erkrankungsalter bestimmt; in unserem Fall kommen also die Jahre um 1890 infrage. Im Gegensatz zur Häufigkeitsbestimmung für die Wohnbevölkerung, bei der ja auch solche Fälle erfasst werden müssen, die zur Zeit des Stichtages bereits am Ende ihres Lebens stehen, geht es hier nur um solche Heterozygoten, deren gesamte Lebenszeit nicht über die letzten 75 Jahre hinausgeht.

Diesem Verfahren haftet aber der Nachteil an, dass bei einem Geburtszeitraum von beispielsweise 5 Jahren die Bezugsszahl kleiner wird, denn innerhalb von fünf Jahren werden ja bei weitem nicht so viele Menschen geboren, wie sie die Wohnbevölkerung umfasst. Zufallsbedingte kleine Änderungen der Heterozygotenzahlen wirken sich daher stärker auf die Häufigkeit aus.

Die unter Geburtsjahrgängen ermittelte Häufigkeit derjenigen Heterozygoten, welche ihr Manifestationsalter erlebt haben, erlaubt es, durch eine einfache Korrektur auf die Gesamthäufigkeit der Heterozygoten zu schliessen: Wenn man das von WENDT ermittelte durchschnittliche Erkrankungsalter von etwa 44 Jahren zugrundelegt, so kann

man sagen, dass ein Genträger durchschnittlich 44 Jahre alt werden muss, um als solcher erkennbar zu werden. Diejenigen, welche vorher sterben, bleiben also unbekannt. Der Vergleich mit demjenigen prozentualen Anteil der Gesamtbevölkerung, der das 44. Lebensjahr nicht erreicht, gibt die Möglichkeit zu der notwendigen Korrektur: Wenn z.B. 40% eines Geburtsjahrganges vorher sterben, kann sich nur in 60% der zugehörigen Heterozygoten die Krankheit manifestieren. Es ergibt sich also folgende Formel:

$$\frac{H}{K} = \frac{100}{100 - P} \quad \text{oder} \quad H = \frac{100 \times K}{100 - P}$$

H = Heterozygotenhäufigkeit, K = Choreatikerhäufigkeit,
P = Prozentsatz der vor dem 44. Lebensjahr Gestorbenen
der Gesamtbevölkerung.

Diese Formel lässt sich nur mittels der unter Geburtsjahrgängen gefundenen Häufigkeit anwenden, nicht aber mittels derer, welche man in der Wohnbevölkerung an einem weit zurückliegenden Stichtag findet: denn die Wohnbevölkerung ist ja schon um einen Teil der das 44. Lebensjahr nicht Erreichenden vermindert gegenüber der Zahl der Geborenen.

Die beschriebene Berechnungsart setzt voraus, dass das Huntington-Gen vor Ausbruch der Krankheit nicht eine erhöhte Sterblichkeit der Genträger bedingt.

Meines Wissens hat bislang keine Untersuchung ergeben, dass diese Voraussetzung nicht gegeben wäre. Zwar fanden SPILLANE und PHILIPS (1937) unter 219 Kindern von Choreatikern 25, welche während der ersten sechs Lebensmonate gestorben waren, zum Teil an "Krämpfen" oder "Anfällen", wie die Befragung der Familien ergab. Nun stammten aber 19 dieser Fälle aus derselben Familie, so dass es durchaus möglich erscheint, dass es sich dabei um ein zufälliges Zusammenreffen mit einer anderen Erbkrankheit gehandelt habe, nicht aber um eine Eigenschaft der Chorea Huntington. Auch KEHRER (1928) erwähnt eine erhöhte Kindersterblichkeit in Huntington-Familien, doch dürfte diese Mitteilung auf Einzelbeob-

achtungen beruht haben. Eine gültige Aussage liesse sich nur statistisch an einem genügend grossen Material herbeiführen.

Zieht man nun den Teil der Gesamtbevölkerung zum Vergleich heran, der vor dem 44. Lebensjahr starb,^{so} muss man natürlich beachten, dass die Lebenserwartung während der letzten Jahrzehnte gestiegen ist. Exakt anwenden liesse sich der Vergleich also nur bei der Schätzung der Häufigkeit innerhalb bestimmter Geburtsjahrgänge, wenn man die Verteilung der Lebensdauer unter den in dieser Zeit Geborenen kannte. Derartige Angaben hätten die Aufstellung von "Generationensterbetafeln" zur Voraussetzung. Solche Tafeln liegen jedoch nicht aufgrund von Beobachtungen vor, sondern können lediglich aus "Querschnittstafeln" errechnet werden, die von den jeweils aktuellen Sterblichkeitsverhältnissen ausgehen. Die mir vorliegende errechnete Generationensterbetafel vom Statistischen Bundesamt in Wiesbaden berücksichtigt nicht die Kriegsterbefälle, wäre also höchstens für weibliche Personen anwendbar. Man ist daher auf die Querschnittstafeln angewiesen, die es für die Jahre 1871/80, 1910/11, 1932/34, 1949/51 und 1960/62 gibt. Aus ihnen lässt sich entnehmen, wieviele von 100 000 Lebendgeborenen die verschiedenen Lebensalter unter den jeweils gegebenen Sterblichkeitsverhältnissen erreichen würden. Damit entsteht die Frage, welche Verhältnisse für die betreffenden Geburtsjahrgänge repräsentativ seien. Mit Sicherheit lässt sich nur sagen, dass nicht die während dieses Geburtszeitraums aktuellen, sondern spätere massgeblich sind, da die Sterblichkeit sich ja laufend ändert.

Ich bin mir darüber im Klaren, dass diese Berechnung der Gesamthäufigkeit der Heterozygoten nicht absolut genaue Ergebnisse bringen kann. Sie ist wohl nicht genau genug zur Feststellung einer Änderung der Mutationsrate des Gens. Zur Lösung solcher Fragen ist es sicherer, sich bei der Berechnung auf die Häufigkeit derjenigen Heterozygoten zu beziehen, welche auch manifest erkrankten. Man ermittelt dann zwar nur einen Teil der Gesamtmutationsrate, aber das

ist ja auch bei allen anderen derartigen Schätzungen der Fall, da die ganz überwiegende Mehrzahl der Mutationen in den Keimzellen einmal überhaupt nicht in Erscheinung treten kann, weil ja nur ganz wenige Keimzellen eines Organismus zur Befruchtung gelangen, und zum andern von denjenigen, die dennoch an Zygoten weitergegeben werden, ein grosser Teil durch Aborte aus der Fortpflanzung ausscheidet.

Für andere Probleme dagegen mag die Berechnung der Genhäufigkeit bei den Lebendgeborenen wertvoll sein.

Genügt für irgendeine Fragestellung ein grober Anhaltspunkt für die Häufigkeit derjenigen Heterozygoten in der Bevölkerung, bei welchen die Anlage im Lauf des Lebens manifest wird, und hat man nicht über längere Zeit hin alle Fälle erfasst, so dass man die Häufigkeit nicht direkt bestimmen kann, dann ist es möglich, sie aufgrund einer einfachen Überlegung aus der Häufigkeit der Erkrankten zu errechnen:

Die durchschnittliche Lebenszeit eines Choratikers beträgt etwa 57, die durchschnittliche Krankheitsdauer rund 13 Jahre. Mithin macht die Krankheitsdauer im Mittel 23% der Lebenszeit aus. Daraus folgt, dass die Choreatiker jeweils 23% aller Heterozygoten darstellen, bei denen es überhaupt zur Manifestierung kommt.

Unsere Faustformel lautet demnach:

$$\frac{Hm}{K} = \frac{100}{23} \quad \text{oder} \quad Hm = \frac{K \times 100}{23}$$

Hm = Häufigkeit aller Heterozygoten, bei denen die Anlage manifest wird, K = Häufigkeit der bereits erkrankten.

Diese Formel führt unter anderem deshalb zu nur ungenauen Ergebnissen, weil die Werte für Erkrankungsalter und Sterbealter, die ich eingesetzt habe, von Wendt und Mitarb (1960) aus methodischen Gründen an Patienten der Geburtsjahrgänge 1870 bis 1891 gewonnen wurden. Diese Patienten sind im Mittel zwischen 1926 und 1947 gestorben. Es ist

denkbar, dass sich zumindest das Sterbealter, vielleicht aber auch das Erkrankungsalter aufgrund der veränderten Ernährungs- und Pflegebedingungen inzwischen verschoben haben.

Ein weiterer Grund für die Ungenauigkeit eines mittels dieser Formel gewonnenen Ergebnisses wird im Kapitel IIIa dargelegt werden.

Aus dem hohen Manifestationsalter der Chorea Huntington ergibt sich weiterhin, dass es kaum möglich ist, bei einer Mutationsratenschätzung die direkte Methode anzuwenden. Voraussetzung zu dieser Methode ist es, Neumutationen mit Sicherheit als solche zu erkennen zu können, m.a.W.: feststellen zu können, ob eines der Eltern eines Genträgers ebenfalls die krankhafte Erbanlage trägt oder nicht, wozu in Zweifelsfällen eine Vaterschaftsuntersuchung notwendig ist. Relativ einfach ist das bei einer Erbkrankheit, die sich schon bei der Geburt diagnostizieren lässt.

Bei der Chorea Huntington ist dies nicht der Fall. Hier kann man eine Neumutation erst dann erkennen, wenn nicht nur der Proband selber sein Erkrankungsalter erreicht hat, sondern die Diagnose auch durch dominante Weitervererbung gesichert ist. Durchschnittlich wird ein Choratiker über 65 Jahre alt, bis seine heterozygoten Kinder erkranken. Dann sind jedoch seine Eltern meistens nicht mehr am Leben. Eine Neumutation liesse sich also nur in besonders günstig gelagerten Fällen zweifelsfrei nachweisen. Zur Anwendung der direkten Methode der Mutationsratenschätzung wäre ein solcher Nachweis jedoch bei allen Neumutanten notwendig.

B) Arbeitsweise im Regierungsbezirk Kassel.

Im Jahre 1955 begann WENDT in Marburg mit der Sammlung aller Fälle von Huntington'scher Chorea in der Bundesrepublik. Der Plan zu diesem Unternehmen entsprang dem Bedürfnis, Einblick in das Mutationsgeschehen menschlicher Erbmerkmale anhand von eindeutig definierten Erbkrankheiten zu bekommen und darüber hinaus das notwendige Material zur Bearbeitung sowohl allgemeiner Probleme zur Pathogenese von Erbkrankheiten wie auch spezieller Fragen über die Chorea Huntington zu beschaffen. Zu diesem Zweck baute WENDT ein Chorea-Archiv auf, welches alle genealogischen und klinischen Informationen enthält, die über die einzelnen Fälle gewonnen wurden (Wendt 1960).

Aus diesem Archiv wurden alle Fälle herausgesucht, die in irgendeiner Beziehung zum Regierungsbezirk Kassel standen, sei es, dass sie dort geboren oder gestorben waren, sei es, dass sie dort geheiratet oder Kinder bekommen oder auch nur zeitweise dort gewohnt hatten.

Ferner wurden die leitenden Ärzte aller Heil- und Pflegeanstalten, Nervenkliniken und -sanatorien und Spezialkliniken in diesem Gebiet angeschrieben und nach Patienten mit Huntington'scher Chorea befragt. Hierbei beschränkte ich mich nicht auf die Grenzen des Regierungsbezirks, sondern bezog auch solche Krankenhäuser ein, bei denen es aufgrund ihrer geographischen Lage möglich war, dass sich unter ihrem Krankengut Patienten aus dem Regierungsbezirk befanden oder in früheren Jahren befunden hätten.

Nach diesem Vorgang, der vor allem dazu gedient hatte, einen ersten Kontakt herzustellen, wurden die Chefarzte noch einmal persönlich befragt. Da sie im allgemeinen keinen Überblick über alle Patienten aus dem Krankengut ihres Hauses haben konnten - ausgenommen die Leiter von einigen Sanatorien und Heimen -, wurden die Krankengeschichtsarchive unter Mithilfe von angelernten Hilfskräften systematisch durchgesehen und alle Akten von sicheren oder fraglichen

Erbchoreatikern sämtlicher Jahrgänge herausgesucht. Dabei wurde in weitem Umfange der Schwierigkeit bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung der Chorea Huntington Rechnung getragen, indem auch solche Fälle berücksichtigt wurden, bei denen die Diagnosen beispielsweise striärer Symptomenkomplex, choreiform-athetotisches Zustandsbild, psychomotorischer Erregungszustand, Chorea senilis, Chorea graviditatis, genuine Epilepsie mit Chorea minor, Tics, organischer Persönlichkeitsabbau o.ä. lauteten.

Bei der Archivarbeit war es meistens notwendig, sämtliche Krankengeschichten einzeln durchzusehen. In einer Anstalt zum Beispiel waren es über 10 000, die grossenteils auf choreaverdächtige Angaben hin durchgesehen werden mussten, weil sie - besonders, wenn sie früheren Jahrgängen angehörten - überhaupt keine oder nur belanglose Diagnosen wie z.B. "Geistesstörung" enthielten. In einigen Krankenhäusern fanden wir Bücher vor, in welchen in chronologischer Reihenfolge alle Patienten mit den entsprechenden Diagnosen vermerkt waren, doch erschien es uns meistens nicht gerechtfertigt, deshalb auf die Durchsicht der Krankengeschichten zu verzichten. Die Bücher wurden nur dann herangezogen, wenn sie sorgfältig geführt waren und genaue Entlassungsdiagnosen enthielten bzw. die endgültigen Diagnosen eingetragen waren. Auch bei solchem Vorgehen wurden die differentialdiagnostisch verwandten Fälle miterfasst.

Des weiteren wurden alle im Regierungsbezirk Kassel ansässigen Nervenärzte persönlich besucht und um Mitteilung der ihnen bekannten Choreatiker gebeten.

Die Krankengeschichten bzw. Befundberichte der so gefundenen Fälle wurden nach Marburg mitgenommen - von den in den Krankenhäusern nicht entbehrlichen Akten wurden Auszüge angefertigt - und im Institut von mir noch einmal kritisch durchgesehen. Hierbei konnte ich mich auf den fachärztlichen Rat von Herrn Dr. H. Oepen, Institut für Humangenetik der Universität Marburg, stützen. Dabei habe ich solche Fälle ausgesondert, bei denen die Diagnose etwa "hirnatrophischer Prozess" lautete und die ersten Zeichen der Krankheit in

höherem Alter aufgetreten waren, oder welche in der Kindheit durch eine Chorea minor auffällig gewesen waren, ohne dass Residuen bestanden hätten. Bei anderen Diagnosen dagegen habe ich die Patienten auch dann weiterhin als fragliche Choreatiker betrachtet, wenn mir eine Erbchorea als Krankheitsursache unwahrscheinlich erschien. Hierzu gehörten die Diagnosen striäres Syndrom, Chorea senilis und Maladie des tics, um nur drei zu nennen.

Die Krankengeschichten aller sicheren oder fraglichen Chorea-Fälle wurden fotokopiert, und für jeden wurde eine Familienakte angelegt (s. Muster im Anhang). Ausserdem wurden die Namen der Patienten, ihre Geburtsdaten und -orte sowie die Nummern der betreffenden Familienakten in einer Kartei festgehalten, welche in der alphabetischen Reihenfolge der Nachnamen geordnet ist. Für Frauen mit mehreren Nachnamen wurden jeweils entsprechend mehrere Karteikarten angelegt. Diese Kartei, die auch alle anderen im Archiv zusammengetragenen Fälle aus der ganzen Bundesrepublik mit sämtlichen uns bekannten Verwandten enthält, erlaubte es, bei jedem neuen Fall leicht nachprüfen zu können, ob uns schon ein Angehöriger mit gleichem Namen bekannt war. Patienten, bei denen das zutraf, wurden in die Akte des Angehörigen eingetragen und der Verwandtschaftsgrad durch ein entsprechendes Symbol gekennzeichnet.

Sodann wurden die Familien aller Fälle, die mit dem Regierungsbezirk Kassel in Beziehung standen, möglichst vollständig erfasst. Zur Ermittlung der Namen, Geburts-, Heirats- und Sterbedaten, Ehegatten, Kinder, Todesursachen und Wohnorte der Probanden, ihrer Aszendenten - soweit sie sich zurückverfolgen liessen - und ihrer Nachkommen wurden Anfragebogen (s. Muster im Anh.) an die zuständigen Standes- und Einwohnermeldeämter geschickt. Waren die Antworten nach mehrmaligen Anfragen noch unzureichend, so wurden die entsprechenden Beamten persönlich aufgesucht und befragt.

Die Personenstandsregister bestehen seit etwa 1875. Aus der vorhergehenden Zeit sind in ihnen zuweilen zwar manche

Namen, jedoch keine genauen Daten vermerkt. Bei mehreren Familien bestand die Hoffnung, verwandtschaftliche Beziehungen aufdecken zu können, wenn man die Stammbäume noch weiter zurückverfolgte, als die amtlichen Register es zulassen. Hier wandte ich mich an verschiedene Pfarrämter, doch liessen sich dadurch nur spärliche Informationen erhalten, denn in den kirchlichen Registern aus der Zeit sind die Namen, die sich ja besonders auf dem Lande sehr oft wiederholen, fast stets ohne irgendwelche Hinweise auf Familienzusammenhänge genannt. Diese werden in den Registern meistens nicht deutlich.

Alle Angaben wurden in den Familienakten vermerkt, und für jede Person, deren Namen wir kennenlernten, wurden eine oder mehrere Karteikarten angelegt.

Meistens erwies es sich als notwendig, den Patienten selbst oder einen nahen Verwandten persönlich zu besuchen. Die Notwendigkeit hierzu ergab sich aus einem oder mehreren der folgenden Gründe:

1. Oft war die klinische Diagnose mit einem Fragezeichen versehen, weil das Krankheitsbild nicht eindeutig gewesen war. Hier bestand die Hoffnung, dass die Kenntnis des weiteren Verlaufs eine Klärung herbeiführen könnte.
2. Die im Krankenhaus routinemässig erhobene Familienanamnese war unvollständig oder liess eine sichere Aussage über eine erbliche Belastung nicht zu.
3. Bei der Familienerfassung waren uns choreagefährdete Personen bekannt geworden, die älter als 20 Jahre, möglicherweise also auch schon erkrankt waren, ohne dass wir davon Kenntnis hatten, weil sie noch nie in klinischer oder fachärztlicher Behandlung gewesen waren.
4. Die Angaben der Ämter über die Familien waren unzureichend.

Wo es möglich war, habe ich die Patienten selbst oder ihre Ehepartner besucht, andernfalls ihre Geschwister oder Kinder oder andere nahe Verwandte, die mit dem Patienten im selben Haus gewohnt hatten. Entferntere Verwandte kamen für eine Exploration im allgemeinen nicht in Betracht, da sonst die Gefahr bestanden hätte, die ärztliche Schweigepflicht zu verletzen.

Wenn mir die Hausärzte der Patienten aufgrund der Krankengeschichten bekannt waren oder ich sie von den Angehörigen erfuhr, habe ich auch sie besucht und über die Familien befragt.

Ein Teil der Fälle wurde von einem erfahrenen Neurologen (s. Anm. 1) im Rahmen klinischer Untersuchungen eingehend bearbeitet. Auch alle übrigen Fälle besprach dieser abschliessend mit mir anhand der kopierten Krankengeschichten, der Beobachtungen, die ich bei meinen Besuchen gemacht, und der Angaben, die ich gesammelt hatte. So war die Wahrscheinlichkeit für Fehlbeurteilungen sehr gering.

Ich habe im Verlauf dieser Arbeit die Krankenblattarchive von 31 Kliniken, Anstalten und Heimen durchgesehen und 18 niedergelassene Fachärzte für Neurologie und Psychiatrie sowie 19 praktizierende Ärzte aufgesucht. In etwa 65 Chorea-tikerfamilien habe ich Hausbesuche gemacht, teilweise bei mehreren Angehörigen. Diese Reisen, von denen ich viele wiederholt antreten musste, weil die Gesuchten nicht immer anzutreffen waren, konnte ich nur deshalb unternehmen, weil mir zu dem Zweck ein institutseigener PKW zur Verfügung stand, mit dem ich insgesamt über 11 000 km zurückzulegen hatte.

Anm. 1): Dr. med. H. Oepen, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie am Institut für Humangenetik der Philipps-Universität Marburg, hat mehrere Arbeiten über die Huntington'sche Chorea veröffentlicht.

Nicht bei allen Fällen konnten wir eine endgültige Klärung erzielen. Ich habe deshalb 3 Gruppen bezüglich der diagnostischen Sicherheit unterschieden:

- A) klinisch und genealogisch gesicherte Fälle
- B) klinisch sichere, aber genealogisch fragliche Fälle
- C) klinisch fragliche, jedoch von einem choreatischen Elter stammende Fälle.

Bei allen Fällen dieser 3 Gruppen wurde durch Anfragen an die Einwohnermeldeämter festgestellt, wo die Probanden an 7 verschiedenen Stichtagen seit 1910 polizeilich gemeldet gewesen waren. Diese Angaben habe ich neben den Geburts- und Sterbedaten auf Zählzetteln notiert (s. Muster im Anhang). Um die Unterscheidung zwischen Choreatikern und klinisch gesunden Genträgern durchführen zu können, habe ich jeweils auch das Erkrankungsjahr aufgeführt. Bei einem sehr kleinen Teil der Fälle war dieses nicht bekannt. Bei diesen habe ich eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 13 Jahren zugrundegelegt und das Erkrankungsjahr 13 Jahre vor dem Sterbejahr angesetzt. Das war möglich, weil es sich nur um solche Probanden handelte, die bereits verstorben waren.

Die Wahl der Stichtage ergab sich aus den Volkszählungen, die am 1.12.1910, am 16.6.1925, am 16.3.1933, am 17.5.1939, am 29.10.1946, am 13.9.1950 und am 6.6.1961 unter der Bevölkerung des Deutschen Reiches bzw. der Bundesrepublik durchgeführt worden waren. So war es möglich, auszuzählen, wieviele sichere und fragliche Heterozygoten für das Chorea-Gen an den verschiedenen Stichtagen in jedem der Kreise des Regierungsbezirkes Kassel gewohnt hatten, und wieviele von ihnen jeweils bereits erkrankt waren. Bei denjenigen Probanden, die an einem der Stichtage in einer Anstalt waren, habe ich den letzten Wohnsitz vor der Einweisung für die Zählung zugrundegelegt. Die Volkszählungsergebnisse erlaubten dann, die Häufigkeiten, bezogen auf die Gesamtbevölkerungen, zu berechnen.

Ausserdem habe ich ausgezählt, wieviele Heterozygote in den einzelnen Kreisen des Regierungsbezirkes Kassel zwischen dem 1.1.1880 und dem 31.12.1909 geboren waren, und die Häufigkeit unter diesen Geburtsjahrgängen der Gesamtbevölkerung - jeweils 5 Jahrgänge zusammengekommen - errechnet.

III. Ergebnisse

Bei insgesamt 166 der untersuchten Fälle stellte sich heraus, dass sie an einem oder mehreren der Stichtage zwischen 1910 und 1961 im Regierungsbezirk Kassel gewohnt hatten oder zwischen 1880 und 1909 dort geboren worden waren. 154 von ihnen fand ich in der Wohnbevölkerung, 88 unter den Geburtsjahrgängen. Von den 88 Fällen aus den Geburtsjahrgängen wohnten noch 76 an einem oder mehreren der Stichtage im Regierungsbezirk. Sie sind auch in den 154 Fällen der Wohnbevölkerung einbezogen (Tab.III,1).

		♂	♀	♂+♀
Insgesamt	A	66	71	137
	B	10	9	19
	C	4	6	10
	A+B+C	80	86	166
Unter d.Wohnbevölkerung 1910-1961	A	60	68	128
	B	8	9	17
	C	4	5	9
	A+B+C	72	82	154
Unter d.Geburtsjahrgängen 1880-1909	A	31	37	68
	B	6	6	12
	C	3	5	8
	A+B+C	40	48	88

Tab.III,1: Anzahl der Fälle im Reg.-Bezirk Kassen (Die Fälle unter den Geburtsjahrgängen sind teilweise identisch mit denen unter der Wohnbevölkerung).

A = klinisch und genealogisch gesicherte Fälle

B = klinisch sichere, aber genealogisch fragliche Fälle

C = klinisch fragliche Fälle mit einem choreatischen Elter.

Die Einzelergebnisse für die Häufigkeit unter der Wohnbevölkerung an den 7 Stichtagen sowie unter den Geburtsjahrgängen sind - für jeden Kreis des Regierungsbezirks gesondert aufgeführt - in den Tabellen VI, 1-14 im Anhang wiedergegeben.

A. Häufigkeit der Krankheit in der Wohnbevölkerung des Regierungsbezirks Kassel zwischen 1910 und 1961

Nach meinen Erhebungen schwankte die Häufigkeit der manifest erkrankten Choreatiker im Regierungsbezirk Kassel zwischen 1910 und 1961 zwischen 2,06 (A) bzw. 2,19 (A+B+C) für 1925 und 3,19 (A) bzw. 3,29 (A+B+C) für 1939, jeweils bezogen auf 100 000 Einwohner. (Tab.III,2).

	A	A+B+C
1.12.1910	2,65	2,65
16.6.1925	2,06	2,19
16.3.1933	2,62	2,84
17.5.1939	3,19	3,29
29.10.1946	2,50	3,00
13.9.1950	2,62	3,25
6.6.1961	2,07	2,87

Tab.III,2: Häufigkeit der Choreatiker auf 100 000 Einwohner.

Eine der dem "Marburger Programm" zugrunde liegenden Fragen ist die, ob die Genfrequenz der Ch. H. sich im Laufe der Zeit geändert habe. Für den Regierungsbezirk Kassel zwischen 1910 und 1961 lässt diese Frage sich anhand der Untersuchungsergebnisse dahingehend beantworten, dass leichte Schwankungen nicht ausgeschlossen sind, sich jedoch über die gesamte Beobachtungszeit hin keine eindeutige Tendenz hinsichtlich einer Zu- oder Abnahme erkennen lässt.

Falls die beobachteten Schwankungen der Choreatikerhäufigkeit auf Schwankungen der Genfrequenz beruhen, so doch sicher nicht im Sinne einer genauen Proportionalität. Zwei Gesichtspunkte erhellen das: 1) die Erfassungsbedingungen sind für die verschiedenen Stichtage unterschiedlich. Je weiter der betrachtete Zeitpunkt zurückliegt, desto grösser sind die Lücken in den Kliniksarchiven, und spärlicher ist die Möglichkeit, durch Familienbefragung etwas zu erfahren. Während der national-sozialistischen Zeit dagegen wurden viele Erbkrankte und darunter auch etliche Choreatiker, die sonst kein Krankenhaus aufgesucht hätten, zur Begutachtung bezüglich des "Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses" und zur Sterilisation in die Kliniken und Anstalten eingewiesen und auf diese Weise erfassbar. 2) Das Verhältnis zwischen Choreatiker- und Heterozygotenhäufigkeit kann zu verschiedenen Zeiten unterschiedlich sein. Am ersten Stichtag nach dem ersten Weltkrieg ist die Choreatikerhäufigkeit geringer als an dem vorhergehenden. Man darf wohl annehmen, dass es für einen Choreatiker schwieriger war, die Nachkriegsjahre durchzustehen als für einen noch gesunden Genträger. Ebenso sind die Werte für 1946 niedriger als die für 1939. Hier dürfte die Vertreibung eine Rolle gespielt haben: zwischen 1939 und 1946 wächst die Bevölkerung des Regierungsbezirks von 971 878 Einwohner auf 1 197 521, also um rund 1/4. Der Anteil der seit dem 1.9.1939 Zugezogenen beträgt am 29.10.1946 298 215 Personen, also mehr als die gesamte Zuwachsrate der Bevölkerung (Statist.Landesamt Wiesbaden, 1948). Es lässt sich leicht vorstellen, dass

durch Flucht und Vertreibung relativ mehr gesunde Gen-träger als Choreatiker zugewandert sind.

Aus solchen Überlegungen kann man natürlich keine genauen Angaben ableiten. Sie sollen vielmehr nur eine Möglichkeit zeigen, wie es zu Änderungen der Choreatikerfrequenz kommen konnte, welche nicht proportional zu Änderungen der Genfrequenz sind.

Dass eine genaue Proportionalität sich zumindest nicht beobachten lässt, geht aus der Abb. III,1 hervor.

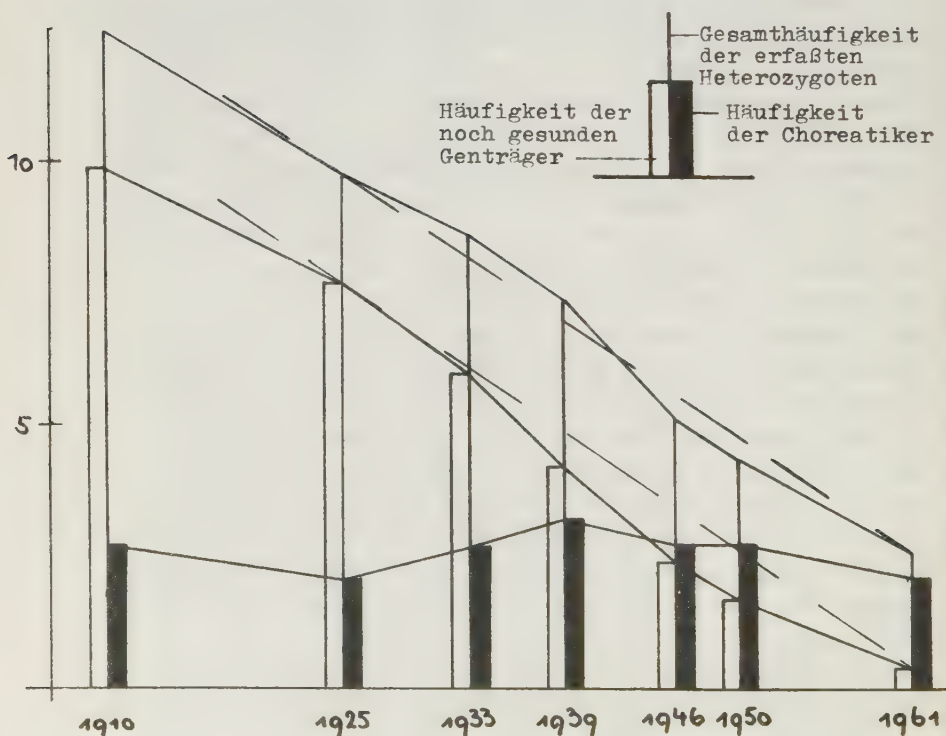


Abb. III,1. (Erklärung im Text)

Bei gleichbleibender Genfrequenz und gleichbleibendem Verhältnis zwischen Choreatiker- und Heterozygotenhäufigkeit wäre zu erwarten, dass - absolut vollständige Erfassung vorausgesetzt - die Choreatikerhäufigkeit zu allen Zeitpunkten konstant wäre, die Häufigkeit der jeweils noch gesunden Genträger, die bis zur Gegenwart erkennbar werden, dagegen nur bis etwa 75 Jahre vor dem Stichtag konstant bliebe und dann nach einer Zeit des Übergangs kontinuierlich - einer Geraden entsprechend - abfiele, um in der Gegenwart den Wert Null zu erreichen. Parallel darüber in einem durch die Choreatikerhäufigkeit gegebenen Abstand würde die Linie verlaufen, die die Gesamthäufigkeit der Heterozygoten bezeichnet.

In der Abb. III,1 ist das tatsächliche Untersuchungsergebnis wiedergegeben (vergl.hierzu Tab.III,2 und Tab. III,3). (Um die graphische Darstellung nicht zu verwirren, sind in der Abbildung nur die Fälle der Gruppe A berücksichtigt. Eine Hinzunahme der anderen Fälle ergibt keinen wesentlichen Unterschied).

	Choreatiker und "gesunde Genträger"		Nur "gesunde" Genträger	
	A	A+B+C	A	A+B+C
1.12.1910	12,48	14,5	9,83	11,85
16. 6.1925	9,69	11,07	7,63	8,88
16. 3.1933	8,52	9,72	5,9	6,88
17. 5.1939	7,31	8,54	4,12	5,25
29.10.1946	5,01	6,43	2,34	3,18
13. 9.1950	4,28	5,63	1,66	2,22
6. 6.1961	2,47	3,42	0,4	0,55

Tab.III,3: Häufigkeit der Heterozygoten auf 100 000 Einwohner.

Von den hypothetischen Geraden (gestrichelt) am wenigsten abweichend verläuft die Kurve der beobachteten Gesamthäufigkeiten. Leicht erhöhte Werte finden sich für die Zeit des Dritten Reiches, etwas erniedrigte nach dem zweiten Weltkrieg und in geringerem Abstand noch 1961. Dieser Befund bestärkt mich in der Ansicht, dass die Genfrequenz nahezu gleich geblieben ist. Das wechselnde Verhältnis zwischen der Häufigkeit der Erkrankten und der der noch gesunden Genträger - und damit die Schwankungen im Verhältnis Choreatikerfrequenz-Genfrequenz - wird an den beiden anderen Kurven deutlich: sie verhalten sich in fast allen Messpunkten einander reziprok: wo die eine nach oben konvex verläuft, verläuft die andere konkav und umgekehrt.

Zur Berechnung der Genfrequenz erhebt sich die Frage: Wenn die Genfrequenz nahezu gleich geblieben ist, welche der verschiedenen ermittelten Choreatikerhäufigkeiten kann dann für die Berechnung als repräsentativ gelten?

Den höchsten Wert fand ich für 1939, eine Zeit also, die einmal für die Erfassung der Kranken günstige Voraussetzungen bietet und in der zum anderen der Wanderungssaldo gering ist. Dieser Wert erscheint mir deshalb am wenigsten durch Fehlerquellen beeinflusst zu sein.

Legen wir ihn der Berechnung zugrunde, so ergibt sich bei Anwendung der Formel von Reed und Chandler (s.Kap.IIa) eine Heterozygotenhäufigkeit von $f(A) = 17,48$ bzw. $f(A+B+C) = 17,65$ auf 100 000 Einwohner. (Die zu dieser Berechnung notwendigen Einzelwerte sind in Tab.VI,15 im Anhang wiedergegeben. Aus der dort gemachten Anmerkung geht auch hervor, dass die ermittelten Werte für f nicht ganz genau sind). Die beobachtete Choreatikerhäufigkeit von $3,19 \times 10^{-5}$ (A) bzw. $3,29 \times 10^{-5}$ (A+B+C) betrug demnach 18,25 bzw. 18,64 % der Häufigkeit der Heterozygoten.

Die Genfrequenz beträgt die Hälfte von der der Heterozygoten, also - wenn der wirkliche Wert zwischen dem für (A)

und dem für (A+B+C) liegt - etwa 8,78 auf 100 000 Allele.

Im Kap. IIa war gesagt worden, dass bei einem genügend weit zurückliegenden Stichtag die Häufigkeit derjenigen Heterozygoten in der Wohnbevölkerung, bei denen die Erbanlage im Laufe des Lebens manifest wird, sich direkt bestimmen lasse. Für den 1.12.1910 habe ich einen Wert von $12,48 \times 10^{-5}$ bzw. $14,5 \times 10^{-5}$ ermittelt. Wenn ich diesen Wert nach der in Kap. II,A genannten Faustformel aus der Choreaerkrankungshäufigkeit errechne ($H_m = \frac{K \times 100}{23}$), so erhalte ich einen niedrigeren Wert, nämlich $H_m = 11,52 \times 10^{-5}$. Bei gleicher Rechnung für den 17.5.1939 beträgt die Häufigkeit der im Laufe des Lebens krank werdenden Heterozygoten $H_m = 13,87$ bzw. $14,3$ auf 100 000 Einwohner, also mehr. Bei der Erklärung der Faustformel Kap. IIa habe ich darauf hingewiesen, dass diese Rechnung nur einen groben Anhalt geben kann. Der Grund dafür ist die anhand der Abb. II,1 gezeigte Schwankung im Verhältnis Choreaerkrankungshäufigkeit - Heterozygotenhäufigkeit. Dass diese Rechnung nach der Formel dennoch einen Anhaltspunkt zu geben imstande ist, wird - so meine ich - durch das Beispiel belegt.

Bei Betrachtung der Ergebnisse für die Häufigkeit der Choreaerkrankung in einzelnen Kreisen des Regierungsbezirks fällt die bekannte Tatsache auf, dass es ausgeprägte "Herde" für das Auftreten der Ch.H. gibt.

Kreis	1910		1925		1933		1939		1946		1950		1961	
	H	K	H	K	H	K	H	K	H	K	H	K	H	K
Frankenberg	27,33	3,9	37,79	7,56	25,62	11,39	24,69	8,23	18,93	7,57	19,09	11,45	16,77	12,57
Rotenburg	68,31	8,91	37,05	7,94	30,89	5,16	26,27	11,94	16,39	9,38	12,81	9,61	5,33	3,55
Witzenhausen	9,21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fritzlar	2,03	-	-	-	-	-	-	-	2,28	-	2,27	-	2,55	-
Melsungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fulda/Land	14,55	3,23	13,31	1,48	8,45	1,41	8,35	1,39	5,28	1,06	5,27	3,16	4,17	3,13
Reg.-Bz.	14,50	2,65	11,07	2,19	9,72	2,84	8,54	3,29	6,43	3,25	5,36	3,41	3,42	2,87

In den Kreisen Frankenberg (Eder) und Rotenburg (Fulda) trat die Krankheit während des ganzen Beobachtungszeitraums besonders häufig auf. Aus dem Kreis Melsungen wurde mir kein Fall bekannt, und in den Kreisen Witzenhausen und Fritzlar-Homberg hielten sich nur vorübergehend einige noch nicht erkrankte sichere und fragliche Genträger auf. Der Häufigkeit im gesamten Reg.-Bezirk entspricht im Mittel die des Kreises Fulda/Land. (Tab.III,4).

Die durchschnittlichen Choreatikerhäufigkeiten in den einzelnen Kreisen (die Mittelwerte aus den Häufigkeiten an den sieben bearbeiteten Stichtagen) sind in der Abb. III,2 dargestellt.

Ich werde im Kapitel IIIc noch näher auf die unterschiedlichen Häufigkeiten eingehen.

Tab.III,4 Häufigkeiten der sicheren und fraglichen Fälle in einigen Kreisen, 1910-1961 (H=gesunde+Kranke,K=Kranke).

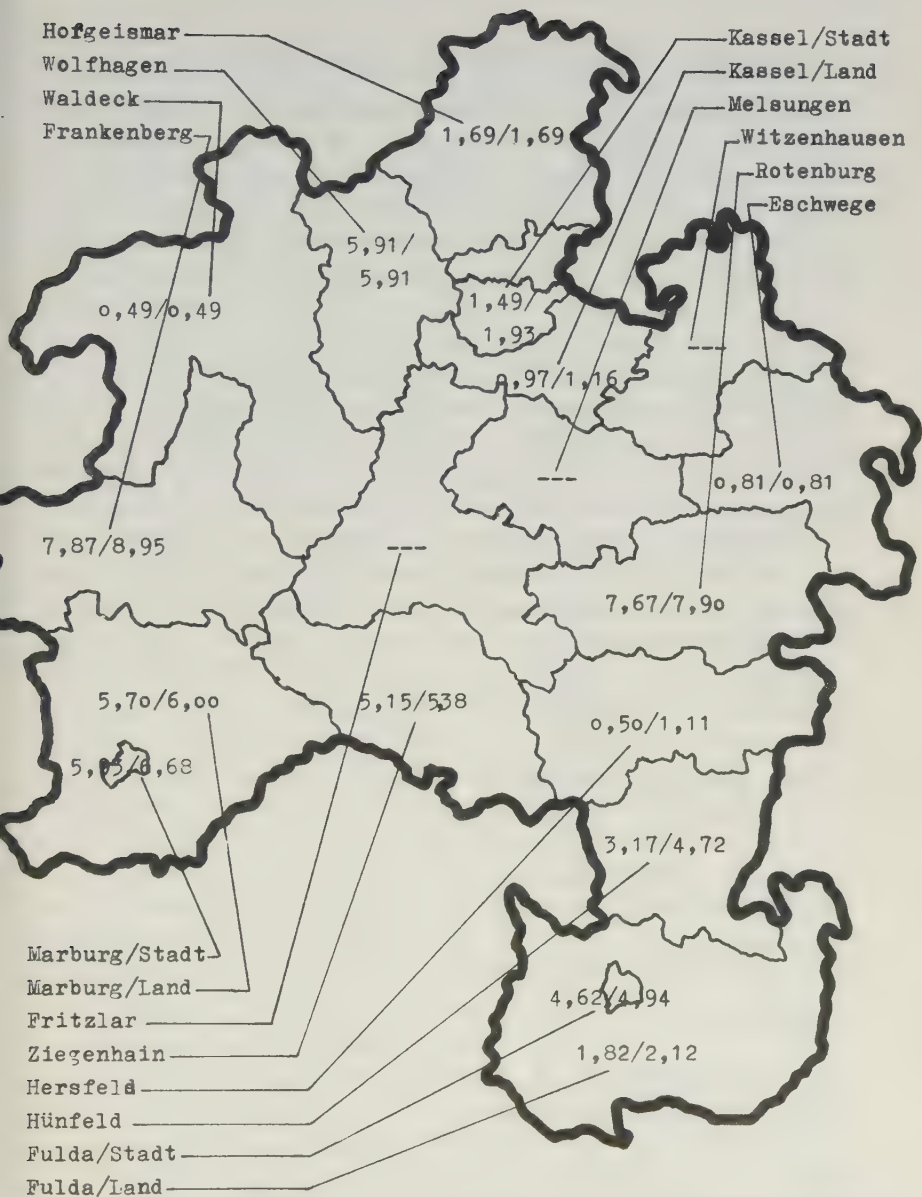


Abb.III,2: Durchschnittliche Choreaerhäufigkeiten
(auf 100000 Einwohner bezogen) in den Krei-
sen des Reg.-Bezirks Kassel.
(Jeweils erste Zahl:A, zweite Zahl:A+B+C)

B) Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersucher

Die Ergebnisse von Untersuchungen zur Häufigkeit der Chorea Huntington in verschiedenen Gebieten der Erde mit vorwiegend europäischer Bevölkerung und genügend grosser Population bewegen sich fast alle in etwa gleicher Grössenordnung. Ein deutlicher Unterschied besteht nur gegenüber einem Ergebnis aus Japan (Tab. III,5).

Gebiet und Einwohnerzahl	Autoren	Stichjahr	Häufigkeit d.Chorea H.
Rheinland 7 690 266	Panse 1942	1933	3,22 x 10 ⁻⁵
Michigan (USA) 4 932 562	Reed u. Chandler 1958	1940	4,12 "
Schweiz 3 300 000	Zolliker 1947	1900	4,82 "
Minnesota (USA) 3 174 000	Pearson et al. 1955	1955	5,43 "
Cornwall (Engl.) 340 941	Bickford u.Ellison 1953	1953	5,75 "
Northamptonshire 263 000 (Engl.)	Pleydell 1954	1954	6,5 "
Moray Firth Area 896 (!) (Engl.)	Lyon 1962	1962	5,6 x 10 ⁻³ (!)
Queensland (Aust) 1958	Parker 1958	1958	2,3 x 10 ⁻⁵
Aichi Prefecture 3 916 922 (Jap.)	Kishimoto 1959 et al.	1959	0,38 " (!)
Reg.-Bez.Kassel 971 887	vorliegende Untersuchung	1939	3,19 "

Tab. III,5 Angaben über die Häufigkeit der Chorea Huntington in verschiedenen Gebieten der Erde.

Wie weiter vorn ausgeführt, ist die Wahl des Stichtages, auf den die Häufigkeitsangabe sich bezieht, von Bedeutung, da viele der Kranken erst Jahre nach Ausbruch der Krankheit diagnostiziert werden können.

Weiter zurückliegende Stichtage wählten bei der Erfassung PANSE, ZOLLIKER und REED und CHANDLER.

PANSE (1942) geht bei seinen Untersuchungen von denjenigen Choreatikern aus, die in den Nervenkrankenhäusern der damaligen Rheinprovinz als Erbchoretiker diagnostiziert worden waren. Diese Fälle erfasst er lückenlos aufgrund einer amtlichen Kartei, in der alle Aufnahmen in den Krankenhäusern vermerkt sind. Ergänzt wird diese Materialsammlung durch Umfrage bei den Gesundheitsämtern und grosstädtischen Allgemeinkrankenhäusern. PANSE verzichtet auf eine persönliche Umfrage bei den niedergelassenen Ärzten und auf die Nachforschung in Familien von klinisch verdächtigen, aber anders diagnostizierten Fällen. Auch bezog er nur solche Familien in die Untersuchung ein, "bei denen die 'typischen Leitfälle' klinisch in Durchschnittsverlauf und Symptomatologie dem klassischen Bilde der Chorea Huntington völlig entsprachen" (PANSE). Es schieden also auch diejenigen Fälle aus, in deren Familien ein ganz typischer Verlauf dem Autor nicht bekannt war. Die strenge Auswahl, die der Autor vornahm, war notwendig, weil er in erster Linie klinischen Problemen nachging. Er äussert selber auch Zweifel daran, dass seine Erfassung vollständig sei. Wenn die von ihm ermittelte Häufigkeit dennoch grösser ist als die im Reg.-Bezirk Kassel gefundene, so dürfte das auf einem tatsächlich etwas häufigeren Vorkommen der Krankheit im Rheinland beruhen. Es ist jedoch auch zu berücksichtigen, dass in jener Zeit die Erfassungsbedingungen aufgrund der damals bestehenden Meldepflicht für Erbkrankheiten günstiger waren als heute.

ZOLLIKER (1949) wählt für die Häufigkeitsbestimmung der Erbchorea in der Schweiz vier verschieden weit zurückliegende Stichjahre. Er findet folgende Häufigkeiten:

Für 1900	4,8	auf 100 000 Einwohner
für 1910	3,8	"
für 1920	3,07	"
und für 1930	2,25	"

Es handelt sich dabei wie in Panses Material nur um genealogisch gesicherte Fälle.

Der Autor führt die in den 30 Jahren um über 50 % absinkende Morbidität allein darauf zurück, daß die Erfassung des jüngeren Materials nicht so lückenlos sei wie die des älteren. Er beschaffte sich das Material durch eine Rundfrage bei sämtlichen Anstalten der Schweiz, bei den frei praktizierenden Neurologen und den Internisten größerer Spitäler. Ob die Erfassung sich auf die so gefundenen Patienten und die in den Krankengeschichten genannten kranken Angehörigen beschränkte, oder ob der Autor auch Familienbesuche durchführte, geht aus der mir vorliegenden Arbeit (ZOLLIKER, 1949) nicht hervor. Ersteres scheint der Fall zu sein, denn bei der Untersuchung im Regierungs-Bezirk Kassel, die ja Hausbesuche in den Choreatikerfamilien einschloß, waren die Schwankungen in den gefundenen Häufigkeiten nicht so groß. Man muß also wohl den höchsten von Zollikers Werten als am ehesten repräsentativ ansehen. Die Krankheit ist dann in der Schweiz etwas häufiger als in den beiden untersuchten Gebieten in Deutschland.

Die Arbeitsweise REEDs und CHANDLERs (1958) ähnelt weitgehend der bei der Untersuchung im Reg.-Bezirk Kassel angewandten. Die Autoren gehen nicht nur den in den Kliniken als sicher diagnostizierten, sondern auch Verdachtsfällen nach. Auch besuchen sie die Familien und nehmen mit einigen Hausärzten Kontakt auf. In ihre Häufigkeitsangabe beziehen die Autoren auch einige solche Fälle mit ein, bei denen sie die Heredität nicht nachweisen konnten.

Bei der Berechnung der Heterozygotenfrequenz ermitteln sie einen Wert von $10,1 \times 10^{-5}$. Verglichen mit der von ihnen

gefundenen Chorea-tikerhäufigkeit von $4,12 \times 10^{-5}$ würde das bedeuten, dass rund 40% aller Heterozygoten an dem Stichtag krank gewesen wären. Für den Reg.-Bezirk Kassel am 17.5.1939 habe ich demgegenüber ermittelt, dass nur etwa 18% der Heterozygoten in der Bevölkerung manifest erkrankt waren.

Die anderen der in Tab. III,5 aufgeführten Häufigkeitsangaben beziehen sich auf nicht weiter zurückliegende Stichtage.

PEARSON et al. (1955) finden in Minnesota eine Häufigkeit von $5,34 \times 10^{-5}$, eine etwas höhere also als REED und CHANDLER in Michigan. Demnach scheint die Krankheit auch in den verschiedenen Gebieten der USA nicht ganz gleichhäufig vorzukommen.

Die Zahl der Heterozygoten errechnen die Autoren aus der Zahl der Verwandten ihrer Fälle. Sie kommen dabei auf 474 noch nicht erkrankte Genträger gegenüber einer Chorea-tikerzahl von 117. Es sind also $19,8\% \left(\frac{117}{591} \right)$ aller Heterozygoten manifest erkrankt. Dieses Ergebnis ist nur um etwa 1,5% höher als das von mir gefundene, ein Unterschied, der bei den möglichen Schwankungen im Verhältnis Chorea-tiker zu Heterozygotenzahl nicht ins Gewicht fällt.

Die von englischen Forschern geschätzten Häufigkeiten liegen noch etwas höher. BICKFORD und ELLISON (1953) berücksichtigen bei ihrer Untersuchung im Herzogtum Cornwall nur solche Fälle, die zu der Zeit in der Heilanstalt des Landes waren oder dort einen Verwandten hatten. Die Autoren weisen mit Recht darauf hin, dass die wirkliche Häufigkeit noch höher sein dürfte als die von ihnen ermittelte. In der mir vorliegenden Arbeit wird nicht ausdrücklich gesagt, dass alle Fälle genealogisch gesichert seien. Sollte das der Fall sein, so ist die ermittelte Häufigkeit von $5,57 \times 10^{-5}$ sicherlich Ausdruck dafür, dass die Krankheit in jenem Gebiet häufiger ist als in den anderen genannten Gebieten.

PLEYDELL (1954, 1955) untersuchte in Northamptonshire nicht nur die Familien von den beiden Krankenhauspatienten, die er fand, sondern schickte auch Fragebögen an alle niedergelassenen Ärzte. Neben den eindeutigen ging er auch solchen Fällen nach, die klinisch nicht sicher waren, und bezieht auch einen Fall ein, bei dem in der ganzen Familie die Krankheit atypisch auftrat. Bei der Häufigkeitsschätzung berücksichtigt er jedoch nur genealogisch gesicherte Fälle.

Für seine sonst gründliche Untersuchung wählte der Autor allerdings einen Stichtag, der nicht weit genug zurückliegt. Das wird daran deutlich, dass der Autor die Häufigkeit zunächst auf etwa 5×10^{-5} schätzte, jedoch in einem Nachtrag nur ein Jahr später seine Schätzung berichtigen musste auf $6,5 \times 10^{-5}$. Diese Änderung wird durch das Bekanntwerden nur einer Familie bewirkt. Damit wird zugleich die Auffassung des Autors widerlegt, dass eine Häufigkeitsschätzung für ein Gebiet mit nur 263 000 Einwohnern repräsentativ für ein ganzes Land sein könne (siehe Kap. IIIId).

Die Angabe von LYON (1962) über die Moray Firth Area in England gibt - ähnlich der Arbeit von ØRBECK und QUELPRUD (1954) über das Setesdal in Norwegen - ein Beispiel für das herdweise Auftreten der Chorea Huntington.

PARKER (1958) untersuchte die Krankheit in Queensland/Australien. Er beschränkte sich auf die Bearbeitung derjenigen Familien, die er bei der Durchsicht von 45 Jahrgängen der Krankenhausarchive fand. Zu den lebenden Angehörigen der Patienten nahm der Autor lediglich brieflichen Kontakt auf. Wenn man auch vielleicht die Verhältnisse in Deutschland (s. Kapp. IIa und IV) nicht unbesehen auf Australien übertragen darf, so erscheint mir dieses Vorgehen bei einer Erfassung der Choreatiker doch ungenügend, weil die - von den betroffenen Angehörigen im allgemeinen als unangenehm empfundene - Frage nach einer erblichen Nervenkrankheit brieflich noch wesentlich zurückhaltender

beantwortet wird als im persönlichen Gespräch. Der Autor bezeichnet seine Schätzung, die sich im wesentlichen wohl auf eine Bevölkerung europäischer Herkunft bezieht, als zu niedrig. Man kann jedoch, auch wenn man die Fehlerquellen in Betracht zieht, annehmen, dass die tatsächliche Häufigkeit in Queensland noch in der Grössenordnung der Ergebnisse der andern Untersuchungen bleibt.

Einen deutlichen Unterschied dagegen zeigt das von KISHIMOTO et al. (1959) erzielte Untersuchungsergebnis in der Aichi Prefecture in Japan, das um eine Zehnerpotenz niedriger ist. Allerdings ist es mit den anderen nicht ohne weiteres vergleichbar, da des Autors Arbeitsweise bei der Erfassung anders ist. Kishimoto begnügt sich mit einer brieflichen Umfrage bei allen Ärzten und besucht dann diejenigen noch persönlich, die ihm von Choreatikern unter ihren Patienten berichtet hatten. Der Autor begründet sein Vorgehen mit dem Hinweis darauf, dass man lange Zeit hindurch glaubte, die Chorea Huntington käme in Japan nicht vor, und dass die einzelnen Fälle den Ärzten deshalb besser im Gedächtnis blieben als es in anderen Ländern der Fall sei. M.E. liegt jedoch gerade darin eine wesentliche Fehlerquelle, denn aufgrund des genannten Vorurteils dürften Verkennungen des Krankheitsbildes besonders häufig sein. Daher gilt - meine ich - für Japan noch mehr als für andere Länder, dass es zur Bestimmung der Häufigkeit der Chorea Huntington notwendig ist, auch solchen Fällen nachzugehen, bei denen auch nur der Verdacht besteht, es könne sich bei ihrem Leiden um eine Erbchorea handeln.

Der Vergleich zwischen den Resultaten, die bei der Häufigkeitsbestimmung von verschiedenen Untersuchern in verschiedenen Ländern gewonnen wurden, kann nach dem Gesagten nur grob sein, denn die unterschiedlichen Verhältnisse erfordern unterschiedliche Erfassungsmethoden, deren nach meiner Überzeugung keine imstande ist, alle Fehlerquellen auszuschliessen.

C) Die Häufigkeit der Ch. H. im Regierungsbezirk
Kassel unter den Geburtsjahrgängen 1880 bis 1909

Zur direkten Ermittlung der Frequenz der Heterozygoten, bei denen die krankhafte Anlage sich im Laufe des Lebens manifestiert, habe ich festgestellt, wieviele Choreatiker zwischen 1880 und 1909 im Regierungsbezirk geboren wurden, und die gefundene Zahl zu den Geburtenzahlen in der Gesamtbevölkerung in Beziehung gesetzt. Die grösste Häufigkeit fand ich unter den Geburtsjahrgängen 1895-99. In dieser Zeit wurden 14 Choreatiker der Diagnosegruppe A geboren. Zusammen mit denen der Gruppe B und C waren es 18. Das bedeutet eine Häufigkeit von 12,6 bzw. 16,2 auf 100 000 Geburten. Dem steht als niedrigster Wert 8,47 (1905-1909) bzw. 9,73 (1885-89) gegenüber, entsprechend einer Fallzahl von 10 bzw. 11.

Tab. III,6 gibt die Häufigkeiten im Regierungsbezirk Kassel während der einzelnen Geburtszeiträume wieder.

	A	A+B+C
1880 - 84	9,52	12,99
1885 - 89	8,84	9,73
1890 - 94	9,88	16,17
1895 - 99	12,60	16,20
1900 - 04	10,40	12,13
1905 - 10	8,47	10,16

Tab. III,6: Choreatikerhäufigkeit unter
den Geburtsjahrgängen
1880 - 1909 (bezogen auf
100 000 Geburten der Gesamt-
bevölkerung).

Die Werte für die Jahrgänge 1900-1909 sind dadurch verfälscht, dass in den Bezugszahlen, die ich vom Regierungspräsidium in Kassel erhielt, für die Jahre 1904, 05, 06 und 09 auch die Totgeburten enthalten sind. Auch die übrigen Schwankungen in den Werten lassen nicht auf wirkliche Unterschiede in der Häufigkeit der Krankheit schliessen, denn bei so kleinen absoluten Fallzahlen (grösste Häufigkeit 14 bzw. 18, niedrigste 10 bzw. 11) ist es leicht vorstellbar, dass sie zufällig auftreten.

Lassen wir wegen der genannten Verfälschungen die Häufigkeitszahlen für die Jahre 1905 bis 1909 ausser Betracht, so ergibt sich ein Mittelwert von 10,25 bzw. 13,44 Geburten von Choreatikern auf 100 000 Geburten der Gesamtbevölkerung.

Diese Zahlen sind niedriger als die, welche für die Wohnbevölkerung vom 1.12.1910 bei der direkten Ermittlung gefunden wurden: 12,48 bzw. 14,5 auf 100 000 Einwohner. Die Diskrepanz ist verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass nur diejenigen Genträger erfasst werden können, die das Erkrankungsalter erreicht haben: Die erfassbaren Heterozygoten bilden gegenüber den Geborenen der Normalbevölkerung dadurch eine Auslese, dass sie durchschnittlich 44 Jahre alt geworden sind, während die Bezugszahlen der Geburtsjahrgänge auch alle früher Gestorbenen umfassen. Das wird ja bei der Ermittlung der Genfrequenz korrigiert durch den Faktor $\frac{100}{100-P}$ (s.Kap. II,A). Eine solche Auslese ist bei der Häufigkeitsbestimmung bei der Wohnbevölkerung nur teilweise gegenüber den jüngeren Altersklassen gegeben, nicht aber - im Durchschnitt - gegenüber den am Stichtag über 44 Jahre alten Einwohnern.

Am Beispiel wird das deutlich: unter den zwischen 1880 und 1909 im Regierungsbezirk Kassel Geborenen fand ich 68 Fälle von gesicherter Ch. H. Die Geburtenzahl betrug 684 461. Am 1.12.1910 lebten im Regierungsbezirk 99 sichere Chorea-Genträger. Die Zahl der Gesamtbevölkerung betrug 792 958. Es lebten 1910 also um etwa 46% mehr

solcher Genträger, die die Krankheit bekamen, als in den 30 Jahren zuvor dort geboren worden waren. Die Wohnbevölkerung dagegen war nur um etwa 16% grösser als die Gesamtgeburtenszahl der davorliegenden 30 Jahre. Die 1910 im Regierungsbezirk wohnenden Genträger waren fast ausschliesslich auch im Regierungsbezirk geboren, ein Teil von ihnen jedoch vor 1880; dieser Teil ging daher in die Häufigkeit unter den Geburtsjahrgängen nicht ein.

Korrigiere ich den Mittelwert der unter den Geburtsjahrgängen 1880 bis 1904 gefundenen Heterozygotenhäufigkeiten in der in Kap. IIa beschriebenen Weise, indem ich die Sterbeverhältnisse von 1910/L1 zugrunde lege, so ergibt sich

$$H(\bar{A}) \frac{10,25 \times 100}{100-35} = 15,77 \text{ bzw. } H_{(A+B+C)} = \frac{13,44 \times 100}{100-35} = 20,68$$

Die Häufigkeit der Heterozygoten unter den Geburtsjahrgängen zwischen 1880 und 1904 betrug demnach zwischen 15,77 und 20,68 auf 100 000 Lebendgeborene, die Genfrequenz demnach etwa $8,5 \times 10^{-5}$. Sie stimmt damit weitgehend überein mit dem Wert, den ich aus der für den 17.5. 1939 ermittelten Choresatikerhäufigkeit in der Wohnbevölkerung nach der Formel von Reed und Chandler errechnet habe.

Bei der Häufigkeitsbestimmung unter den Geburtsjahrgängen wird wieder deutlich, dass es geographische Schwerpunkte für das Auftreten der Krankheit gibt. Die grösste Häufigkeit zeigen die Kreise Rotenburg (Fulda), Frankenberg (Eder) und Marburg, jeweils nur durch wenige Familien bedingt. Die 19 genealogisch sicheren Fälle aus dem Kreise Rotenburg z.B. lassen sich auf 3 Familien zurückführen. 9 dieser Fälle aus zwei Familien stammen aus 2 kleinen Dörfern, 6 Fälle der dritten Familie sind alle in derselben kleinen Stadt geboren. Ähnlich sind die Verhältnisse in den anderen Kreisen mit hoher Häufigkeit.

Pleydell (1954, 1955) untersuchte in England ein zentral gelegenes Gebiet mit etwa 263 000 Einwohnern. Er führt aus, dass diese Population möglicherweise einen Anhalt dafür

geben könne, wie häufig die Ch. H. in ganz England sei. Aus den im Regierungsbezirk Kassel gewonnenen Ergebnissen geht hervor, dass diese Annahme falsch ist:

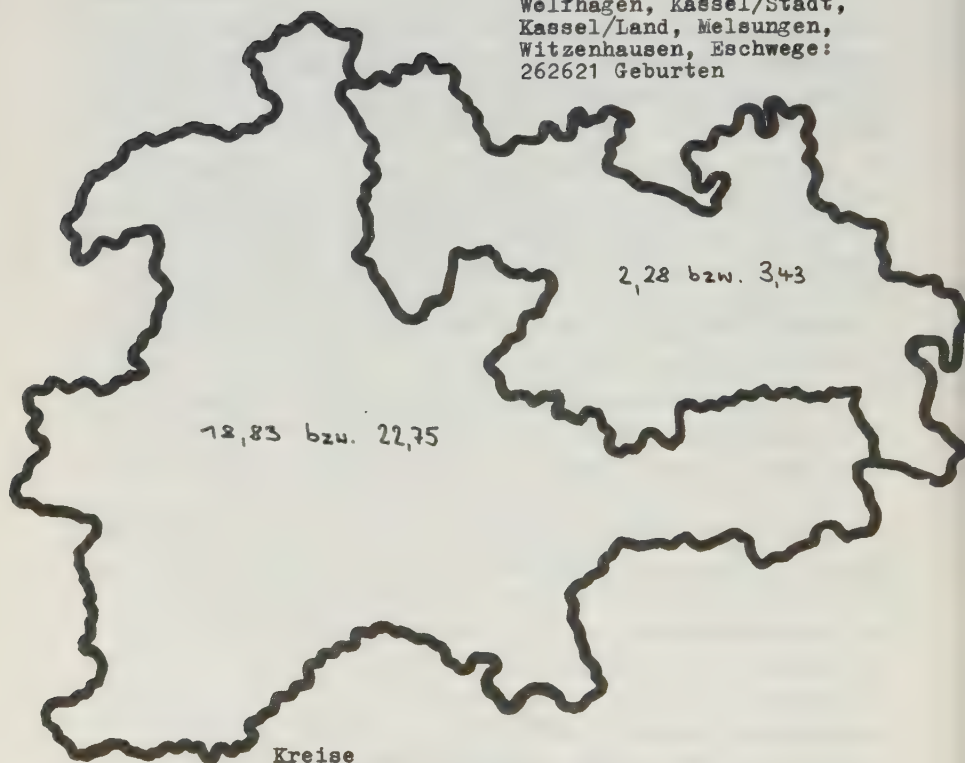
Die aneinander grenzenden Kreise Marburg, Frankenberg, Ziegenhain, Fritzlar und Rotenburg haben zusammen in dem bearbeiteten Geburtszeitraum eine Geburtenzahl von 254 980. Darunter waren 48 sichere Chorea-Genträger, hinzu kommen 10 fragliche Fälle. Daraus ergibt sich eine Häufigkeit von 18,83 bzw. 22,75 auf 100 000 Geburten. Die ebenfalls beieinander liegenden Kreise Wolfhagen, Kassel/Stadt, Kassel/Land, Melsungen, Witzenhausen und Eschwege (wie das erstgenannte ein Gebiet mit vorwiegend ländlicher Bevölkerung: der Anteil der im Stadtkreis Kassel Geborenen beträgt 0,288) mit 262 621 Geburten, darunter 6 von sicheren und 3 von fraglichen Genträgern, weisen dagegen eine Häufigkeit von nur 2,28 bzw. 3,43 auf 100 000 Geburten auf, also etwa 1/7 derjenigen der anderen Kreise (Abb.III,3).

(Bei der Gegenüberstellung der Choreatikerhäufigkeit in den Wohnbevölkerungen der beiden Gebiete vom 17.5.1939 beträgt der Unterschied knapp das 5-fache, allerdings sind die Bevölkerungszahlen grösser: sie betragen 332 377 und 417 750).

Bickford und Ellison (1953), die ein Gebiet von 340 941 Einwohnern bearbeiteten, schrieben hierzu sinngemäss: Alle Untersuchungen dieser Art sind natürlich irreführend, denn es braucht nur eine Familie mit vielen kranken Angehörigen innerhalb oder ausserhalb der betreffenden Population zu leben, um ganz beträchtliche Unterschiede im Untersuchungsergebnis zu bewirken.

Das herdweise Auftreten der Krankheit führt neben anderen Befunden zu der Vermutung, dass die Mutationsrate sehr gering sei, denn bei häufigerem Auftreten des krankhaften Gens müsste die Krankheit gleichmässig über grössere Gebiete verteilt sein.

Kreise
Wolfhagen, Kassel/Stadt,
Kassel/Land, Melsungen,
Witzenhausen, Eschwege:
262621 Geburten



Kreise
Marburg, Frankenberg, Waldeck,
Ziegenhain, Fritzlar, Rotenburg:
254980 Geburten

Abb.III,3: Verschieden häufiges Vorkommen der Chorea
Huntington in zwei Gebieten mit etwa gleich
großen Populationen.
(Die Zahlen sind auf 100000 Geburten bezogen.)

Zolliker (1949), der die Ch.H. in der Schweiz untersuchte, vermutet, dass alle seine Fälle auf nur ganz wenige Ahnen zurückgehen: "...naheliegender ist, die Entstehung der Mutation durch Ahnenverluste zu erklären ... Überall dort, wo es möglich war, die Familien nach rückwärts zu verfolgen, habe ich festgestellt, dass entweder ... direkt ein Ahnenverlust nachzuweisen ist, oder die Aszendenten weisen wenigstens die gleichen Namen des gleichen Dorfes auf, was ein Verwandtschaftsverhältnis wahrscheinlich macht." (Z.). Weder ZOLLIKER noch PANSE fanden unter ihren Fällen sichere Neumutationen. Bei den Fällen im Reg.-Bezirk Kassel, die genetisch nicht zu sichern waren, handelte es sich grösstenteils um ältere Menschen, deren Eltern nicht mehr am Leben waren, so dass die zum sicheren Nachweis einer Neumutation notwendige Vaterschaftsuntersuchung nicht möglich war. Ein anderer Grund zu der Annahme, dass die Mutationsrate gering sein müsse, ist der, dass die Fertilität der Chorea-tiker nicht wesentlich geringer ist als die der normalen Bevölkerung (WENDT, 1961).

IV. Fehlerquellen

HALLERVORDEN (1957) schreibt zwar: ".... so ergibt sich, dass die Huntington'sche Chorea ein erbbiologisch, klinisch und anatomisch gut umschriebenes Krankheitsbild darstellt". Gleichwohl unterliegt der Versuch, alle Kranken zu erfassen, einigen Fehlerquellen. Im Kapitel II a habe ich drei Merkmale der Chorea Huntington besprochen, die man beachten muss, wenn man die Häufigkeit der Krankheit ermitteln und daraus die Frequenz der Heterozygoten berechnen will. Auf die Bestimmung der Krankheitshäufigkeit bezogen sich die beiden erstgenannten, nämlich:

1. Die besonders im Anfang oft vieldeutige Symptomatik,
2. die Tatsache, dass viele Patienten während ihres ganzen Lebens nie ein Krankenhaus aufsuchen.

Hieraus ergeben sich Fehlerquellen, die sich nicht ganz ausschliessen lassen.

PANSE fand bei seiner Untersuchung in der Rheinprovinz als Fehldiagnosen u.a. Schizophrenie, multiple Sklerose, senile Demenz, PLEYDELL nennt als solche progressive Paralyse, FRIEDRICH'sche Ataxie, Hysterie u.a. Bei vielen zunächst falsch diagnostizierten Fällen wird im Verlaufe der Krankheit das choreatische Syndrom noch deutlich und die Diagnose berichtigt. Bei anderen wird die richtige Diagnose nur dann gestellt, wenn eine genealogische Beziehung zu sicheren Fällen bekannt ist. (PANSE, PLEYDELL, BROWHERS und MEADOWS, KLINTWORTH). Aber auch dann bleibt die Diagnose zuweilen noch fraglich.

Selbst wenn man, wie ich es in Kapitel II b beschrieben habe, bei der Arbeit in den Kliniksarchiven auf die zuweilen schwierige Differentialdiagnostik Rücksicht nimmt, werden einem manche dieser klinisch nicht diagnostizierten Fälle nur dann nicht entgehen, wenn man ihre Familien um eines ihrer Verwandten willen näher untersucht. Nicht entdecken wird man dagegen diejenigen, die keinen als sicher

oder fraglich choreatisch zu bezeichnenden Verwandten in einer Klinik oder bei einem Facharzt haben oder hatten.

Es ist schwierig, klar abzugrenzen, wo die Diagnose Chorea Huntington berechtigt sei und wo nicht. Das wird deutlich, wenn man versucht, Kriterien für die Sicherung der Diagnose aufzustellen: KLINTWORTH (1962) hält die Diagnose für sicher, wenn die Trias: choreiforme Bewegungen, progressiver geistiger Abbau nach einer Zeit, während der Patient scheinbar normal war, und einfach dominante Vererbung vorliegt. BAYULKEM und TUREK (1961) machen weitere Voraussetzungen: Progressiver Krankheitsverlauf und Beginn im mittleren Lebensalter, doch sie betonen zugleich, dass sie in einigen Fällen, bei denen ein oder zwei der fünf Kriterien nicht erfüllt waren, dennoch von der Richtigkeit der Diagnose überzeugt waren.

Unter den genannten Voraussetzungen ist lediglich die Heredität obligatorisch, es sei denn, man habe eine Neumutation vor sich. Die Erbllichkeit lässt sich jedoch auch bei sicheren Huntington-Patienten nicht immer nachweisen. Nicht selten stirbt ein Elternteil vor Erreichen des Manifestationsalters, und die Angehörigen wissen über die Grosseltern kaum etwas. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor bezüglich der Heredität ist die Illegitimität. WENDT fand einen Fall mit klinisch sicherer Chorea Huntington, die durch choreatische Symptome bei einem Sohn noch wahrscheinlicher wurde. Die 4 Geschwister der Patientin waren gesund, ebenso die beiden Eltern, 74 und 68 Jahre alt. Eine Blutuntersuchung ergab dann, dass die Patientin nicht vom standesamtlichen Vater stammte (WENDT, 1961/62). Solchen Fehler nimmt man in Kauf, wenn man nur erblich gesicherte Fälle berücksichtigt. Nicht obligatorisch sind die anderen der genannten Kriterien. Die choreatiformen Bewegungsstörungen fehlen zuweilen während des ganzen Lebens. PANSE u.a. beschreiben Verlaufsformen, deren neurologische Hauptsymptome in Versteifungen bestanden.

Demenz tritt häufig erst Jahre nach Einsetzen der Bewegungsstörungen ein, so dass die Patienten zum Zeitpunkt der Erfassung oder bis zu ihrem Tode geistig noch durchaus normal erscheinen können. Auch eine Progression im Krankheitsverlauf ist nicht bei jedem Fall zu beobachten. Es wurden Choreatiker mit jahrelang anhaltenden stationären Zuständen beschrieben (PANSE, 1942).

Mittleres Manifestationsalter kann nur als unverbindliche Regel gelten, aber nicht als Voraussetzung für die Diagnose: 36% der Choreatiker erkranken vor dem 36. bzw. nach dem 55. Lebensjahr (WENDT, 1959).

Zur zweiten Fehlerquelle sei wieder PANSE (1942) zitiert: "Es gibt, wie ich bestimmt glaube, ganze Sippen, zumindest Sippenzweige, in denen es gar nicht zu Anstaltsbehandlungen der Choreatiker kommt. Da die Erkrankten selbst wenig Krankheitsgefühl haben, da überdies die Angehörigen über den Charakter der Erkrankung oft gut Bescheid wissen, wird auch ein Arzt nicht immer zugezogen. Derartige Fälle entziehen sich natürlich einer planmässigen Erfassung".

Man darf allerdings wohl annehmen, dass heutzutage praktisch jeder Choreatiker sich irgendwann in ärztliche Behandlung begibt, sei es auch nur einer interkurrierenden Erkrankung wegen. Man müsste jedoch, um wirklich lückenlos alle Möglichkeiten zur Erfassung auszuschöpfen, genau genommen neben der Durchsicht der Kliniksarchive und der Befragung der niedergelassenen Fachärzte auch sämtliche praktischen Ärzte des beforschten Gebietes befragen. PLEYDELL (1954) schickte Fragebögen an alle Praktiker in Northamptonshire. Er schreibt, dass er von allen eine Auskunft bekommen habe.

Vielleicht ist die Einstellung der englischen Ärzte solchen Erhebungen gegenüber anders als bei uns. Ich schrieb an mehrere Ärzte persönliche Briefe mit der Bitte um Auskunft über mir bekanntgewordene Choreatiker aus ihrem Patientenkreis. Antworten waren eine Ausnahme. Dabei war es nicht so sehr der Mangel an Bereitschaft als vielmehr der Mangel an Zeit, der diese Ärzte davon abhielt, zu

antworten. Man müsste in Deutschland also alle niedergelassenen Ärzte persönlich befragen. Darüber hinaus müsste man, um zu einem verlässlichen Ergebnis auch über frühere Jahrgänge zu kommen, bei schon seit vielen Jahren bestehenden Praxen auch deren Archive genau durchsehen. Es ist leicht einzusehen, dass solches Vorhaben bei sehr vielen Ärzten auf Widerstand stossen würde. Beschränkt man sich aber auf die Durchsicht der Kliniksarchive und die Befragung der Fachärzte, so werden diejenigen Familien nicht erfasst, die keinen kranken Angehörigen in einem Krankenhaus haben oder hatten. Allerdings ist dieser Fehler wohl nicht sehr gross.

Bei einer Arbeit wie der vorliegenden sind persönliche Besuche notwendig. Hierbei wird eine 3. Fehlerquelle deutlich:

3. Die gesellschaftliche Isolierung, unter der solche Familien zu leiden haben, in welchen eine Erbkrankheit vorkommt, und zwar besonders dann, wenn sie mit psychischen Abnormitäten einhergeht.

Huntington sagte in seinem historisch gewordenen Vortrag: "Wer es weiss, dass die Krankheit in seinen Adern lauert, spricht von ihr nur mit einer Art von Schauer, und wenn er gar nicht umhin kann, sie zu erwähnen, so nennt er sie "die Krankheit" ("that disorder"). (Bei Steyerthal, 1908). Das ist auch in unserer Zeit häufig nicht anders.

Darüber hinaus empfinden viele Menschen eine Erbkrankheit als eine Schande für die betroffene Familie. Die Ehefrau eines Patientin, die um der grossartigen Haltung willen, mit der sie zuerst jahrelang ihren kranken Schwiegervater gepflegt hatte und jetzt ihren schwer an Chorea erkrankten Mann und ihre zwei jüngsten Kinder versorgt, hohe Achtung verdient, berichtete uns, dass Verwandte und Nachbarn sie mieden, weil in dem Dorf das Vorhandensein des Erbleidens in ihrer Familie allgemein bekannt war. Ähnliches hörten wir öfter.

Dieses Verhalten geht sicherlich z.T. auf die Anschauungen zurück, die im Dritten Reich propagiert wurden. In jenen Jahren wurden Erbkrankte regelrecht diskriminiert - und nicht nur von Laien. Die Arbeit KEHRERs (1940) über die Chorea Huntington gibt ein Beispiel davon. KEHRER schreibt beispielsweise: "..... dass, wie erwähnt, Erbveitstanzkandidaten durchschnittlich dazu neigen, sich mit Menschen zu paaren, welche ihrerseits nervös, minderwertiges Erbgut in sich tragen ("gleich und gleich gesellt" (hier "paart") "sich gern"))".

Wenn sogar im neuen Strafgesetzentwurf bei der Frage der Sterilisation Erbkrankte in einem Atemzug mit Kriminellen genannt werden (Entwurf eines StGB, E 1962, Seite 287), dann darf man sich nicht darüber wundern, dass es Menschen gibt, die mit dem Finger auf Familien mit einer Erbkrankheit weisen, und dass in solchen Familien das Gefühl eingewurzelt ist, ihre Krankheit verheimlichen zu müssen.

Bei einer Exploration der Betroffenen muss der Eindruck, es handele sich um eine Art Registrierung, peinlich vermieden werden, denn man findet - besonders in Familien mit jüngeren Mitgliedern - oft die Furcht, das Bekanntwerden der Krankheit könne berufliche und gesellschaftliche Nachteile mit sich bringen. In solchen Fällen ist es oft schwer, die Angesprochenen davon zu überzeugen, dass der Besuch nicht aus Neugierde, sondern aus wissenschaftlichem Interesse erfolge, und dass dieses ja letztlich ihnen zugute komme. Auch der Hinweis auf die ärztliche Schweigepflicht, der der Untersucher unterworfen ist, vermag nicht immer, diese Bedenken aus dem Wege zu räumen.

Grosses Misstrauen begegnet einem zuweilen bei den Hausbesuchen, wenn die Chorea des betreffenden Patienten im Zusammenhang mit einem Kriegs- oder Unfallrentengutachten diagnostiziert wurde. Dass man sich dann auf die Auskünfte der Angehörigen nicht verlassen kann, bedarf keiner weiteren Begründung.

Über die Art der Vererbung der Chorea Huntington bestehen häufig sehr unklare Vorstellungen in den betreffenden Familien. Man muss sich in jedem Fall überlegen, wie weit man als Fremder mit der Aufklärung gehen darf, ohne ein seelisches Trauma zu erzeugen. Darum darf die Frage nach weiteren Kranken in der Familie, die ja im Zusammenhang mit der Erfassung die primäre Frage ist, nur behutsam und beiläufig kommen. Häufig sprechen die Angehörigen ohne Aufforderung davon und verlangen Aufklärung. Dann gab ich sie nach bestem Wissen. In anderen Fällen jedoch spürte ich die Furcht vor der Gewissheit. Hier - so meine ich - kann nur jemand, der die Familie gut kennt, frei sprechen. Daher glaubte ich auch, bei der Familienbefragung nicht alle Angehörigen besuchen zu dürfen, für die eine gewisse Wahrscheinlichkeit bestand, erkrankt zu sein, sondern jeweils nur einen oder zwei, und zwar diejenigen, die mit dem Ausgangsfall am nächsten verwandt waren. Entferntere Verwandte wurden meist auch deshalb nicht besucht, da ja dann die Gefahr bestanden hätte, dass möglicherweise die ärztliche Schweigepflicht verletzt würde, ganz abgesehen davon, dass die Auskünfte von solchen Personen zumeist nur ungenau sein können. Auch in denjenigen Fällen, die uns nur durch einen Facharzt bekannt geworden waren, sahen wir von einem Besuch ab, da es hätte sein können, dass dieser Kollege von den Angehörigen des Patienten zur Rechenschaft gezogen worden wäre.

Verschiedene Autoren, die in anderen Gebieten alle Fälle von Chorea Huntington zu sammeln versucht haben, deuten mehr oder weniger ausgesprochen an, dass sie trotz sorgfältigen Vorgehens nicht sicher sind, ob ihre Ergebnisse wirklich genau seien (PANSE, REED u. CH., PARKER, BICKFORD u. ELLISON, KLINTWORTH).

Ich habe versucht, die genannten Fehlerquellen, soweit es möglich war, zu umgehen. Dennoch betrachte auch ich die Erfassung nicht als völlig gelungen. Das geht auch daraus

hervor, dass ich die Fälle bezüglich der diagnostischen Sicherheit in drei verschiedene Gruppen aufgeteilt habe. Wenn ich auch überzeugt bin, dass es überhaupt unmöglich ist, in einer grösseren Bevölkerung wirklich alle Fälle von Chorea Huntington zu erfassen, so glaube ich doch, dass mir die ganz überwiegende Mehrzahl der Choreatiker im Regierungsbezirk Kassel zur Kenntnis gelangt ist.

V. Zusammenfassung

Ein Weg, Kenntnis von den Gesetzmäßigkeiten spontaner und möglicherweise auch induzierter Mutationen beim Menschen zu erlangen, führt über die Schätzung der Mutationsraten einzelner, dazu geeigneter Erbmerkmale. Ein solches Merkmal ist die Chorea Huntington.

Eine grundlegende Voraussetzung zur Mutationsraten-schätzung ist es, die Häufigkeit des Merkmals in einer definierten Population zu wissen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Häufigkeitsbestimmungen bei der Chorea Huntington anhand einer Untersuchung im Regierungsbezirk Kassel.

Zum einen wurde die Häufigkeit der Choreatiker unter der Wohnbevölkerung des Reg.-Bezirks an sieben Stich-tagen zwischen 1910 und 1961 ermittelt. Die Ergebnisse schwanken zwischen etwa 2,1 und 3,3 Choreatiker unter 100000 Einwohnern. Die manifest erkrankten Choreatiker sind jedoch jeweils nur ein Teil aller zu einem bestimm-ten Zeitpunkt lebenden Chorea-Genträger, da die Erb-anlage sich gewöhnlich erst in fortgeschrittenerem Le-bensalter manifestiert. Am 17.5.1939 bildeten die Cho-reatiker etwa 18,5 % aller Chorea-Genträger im Reg.-Bezirk Kassel. Es wird gezeigt, daß Schwankungen in der Häufigkeit der Choreatiker nicht gleichbedeutend sind mit Änderungen der Genfrequenz. Diese hat sich in dem beobachteten Zeitraum im Reg.-Bezirk Kassel nicht meßbar verändert. Sie betrug 8 bis 9 unter 100000 Allelen. Eine andere Möglichkeit, die Genfrequenz aus der Chore-atikerhäufigkeit zu errechnen, ergibt sich, wenn man letztere unter bestimmten, bezüglich der Erkrankung abgeschlossenen Geburtsjahrgängen ermittelt. Von 100000 zwischen 1880 und 1909 im Reg.-Bezirk Kassel Geborenen erkrankten rund 12 an Chorea Huntington. Dies ist jedoch nicht die Gesamthäufigkeit der ~~der~~ in diesem Zeitraum geborenen Genträger, da ein Teil von diesen nicht erfaßt werden konnte, und zwar diejenigen, welche starben, be-vor sie ihr Erkrankungsalter erreicht hatten. Nach Um-rechnung mittels eines Korrekturfaktors ergibt sich für die bearbeiteten Geburtsjahrgänge eine Gesamtgenfre-

quenz von etwa 8,5 auf 100000. Dieses Ergebnis stimmt mit dem an der Wohnbevölkerung gewonnenen weitgehend überein.

Der Vergleich mit den Arbeiten anderer Untersucher zeigt, daß in verschiedenen Bevölkerungen mit vorwiegend europäischer Abstammung die Häufigkeit der Chorea Huntington etwa die gleiche Größenordnung hat, nämlich rund drei bis sechs Krankheitsfälle unter 100000 Einwohnern.

Wie auch bei anderen Untersuchungen über die Chorea-Häufigkeit wurde bei der Bearbeitung des Regierungsbezirks Kassel deutlich, daß die Krankheit in den einzelnen kleineren Teilgebieten sehr verschieden häufig auftritt. Es wird gezeigt, daß ein Ergebnis, welches in einem Gebiet mit einer Bevölkerungsgröße von 260000 gewonnen wird, nicht dazu berechtigt, Schlüsse auf die Chorea-Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung des Landes zu ziehen, in welchem jenes Gebiet liegt.

Eine Häufigkeitsbestimmung der Chorea Huntington ist verschiedenen Fehlerquellen unterworfen, welche sich auch bei sorgfältigstem Vorgehen nicht ganz ausschließen lassen. Die Fehlerquellen werden eingehend besprochen.

VI. Anhang

A) Tabellen zur Häufigkeit der Chorea Huntington im Regierungsbezirk Kassel.

In den Tabellen VI,1 bis VI 7 werden die Ergebnisse wiedergegeben, welche bei der Sammlung aller Fälle von Chorea Huntington in der Wohnbevölkerung des Regierungsbezirks Kassel für 7 Stichtage zwischen 1910 und 1961 gewonnen wurden. Die Bezugsszahlen über die Gesamtbevölkerung entstammen den Volkszählungen. Sie wurden der Schriftenreihe "Bevölkerung und Kultur" des Statistischen Bundesamtes, Wiesbaden, entnommen.

Die Tabellen VI,8 bis VI,14 enthalten die Ergebnisse der entsprechenden Untersuchung über die Geburtsjahrgänge 1880 bis 1909 im Regierungsbezirk Kassel.

Die hierin aufgeführten Bezugsszahlen wurden einer Einzelaufstellung des Hessischen Statistischen Landesamtes für den Regierungspräsidenten in Kassel entnommen.

Die Tabelle VI,15 enthält die zur Errechnung der Heterozygotenhäufigkeit nach der Formel von Reed und Chandler (1958) notwendigen Angaben für den Regierungsbezirk Kassel am 17.5. 1939. Die den Werten für Nx (letzte Spalte) zugrundeliegenden Angaben über die Altersaufgliederung der Bevölkerung wurden dem "Statistischen Handbuch für Hessen" (Hessisches Statistisches Landesamt, Wiesbaden, 1948) entnommen.

Erläuterung der Symbole:

A = klinisch und genealogisch gesicherte Fälle

B = klinisch sichere, genealogisch jedoch fragliche Fälle

C = klinisch fragliche Fälle mit einem choreatischen Elter

H = noch gesunde + manifest erkrankte Heterozygote

K = manifest erkrankte Choreatiker.

Kreis	Einwohner- zahl	Anzahl der Genträger						Häufigkeit der Genträger auf 100 000 Einwohner			
		A		B		C		A		A+B+C	
		H	K	H	K	H	K	H	K	H	K
Eschwege	45875	1						2,18	-	2,18	-
Frankenberg	25609	7	1					27,33	3,90	27,33	3,90
Fritzlar	4934●	1						2,03	-	2,03	-
Fulda/Land	6184●	7	2	2				11,32	3,23	14,55	3,23
Hersfeld	37287			2				-	-	5,36	-
Hofgeismar	3688●	5	2					13,56	5,42	13,56	5,42
Hünfeld	23179	5	1	1				21,57	4,31	25,89	4,31
Kassel/Land	48139	1						2,08	-	2,08	-
Marburg/Land	59668	24	8	2				41,90	13,41	45,57	13,41
Melsungen	2994●							-	-	-	-
Rotenburg	33670	20	3		3			59,40	0,91	68,31	0,91
Waldeck	52358	2						3,82	-	3,82	-
Witzenhausen	32585	3						9,21	-	9,21	-
Wolfhagen	24659	4	1					16,22	4,06	16,22	4,06
Ziegenhain	36056	6	2					16,64	5,55	16,64	5,55
Fulda/Stadt	22487	5	1	1				22,24	4,45	26,63	4,45
Kassel/Stadt	153196	3		2		2		1,96	-	4,75	-
Marburg/Stadt	20136	5			1	1		24,83	-	29,08	-
Reg.-Bezirk Kassel insges.	792958	99	21	10	6			12,48	2,65	14,5	2,65

Tab. VI,1 Die Chöreagenträger in der Wohnbevölkerung des Reg-Bez.Kassel am 1.12.1910

Kreis	Einwohner- zahl	Anzahl der Genträger						Häufigkeit der Genträger auf 100 000 Einwohner					
		A			B			C			A		
		H	K		H	K		H	K		H	K	A+B+C
Eschwege	47515	3									6,31	-	-
Frankenbergs	26465	10	2								37,79	7,56	7,56
Fritzlar	52930										-	-	-
Fulda/Land	67607	7	1	2	2						10,35	1,48	1,48
Hersfeld	42081				2						-	-	-
Hofgeismar	39249	2									5,10	-	-
Hünfeld	24466	4	1	1							16,35	4,09	4,09
Kassel/Land	59234	3									5,06	-	-
Marburg/Land	61880	15	1	1							24,24	1,62	1,62
Melsungen	32209										-	-	-
Rotenburg	37784	14	3								37,05	7,94	7,94
Waldeck	55816	2	1								3,58	1,79	1,79
Witzenhausen	35228										-	-	-
Wolfhagen	25732	2	2								7,77	7,77	7,77
Ziegenhain	38449	5	2								13,00	5,20	5,20
Fulda/Stadt	26057	4	1	1							15,35	3,84	3,84
Kassel/Stedt	171234	7	3	2	2	1					4,09	1,75	2,34
Marburg/Stadt	23299	6	1								25,75	4,29	4,29
Reg.-Bezirk Kassel insges.	867234	84	18	9		1	3				9,69	2,06	2,19

Tab. VI,2 Die Choreagenträger i.d. Wohnbevölkerung des Reg.-Bez. Kassel am 16.6.1925

Kreis	Einwohner- zahl	Anzahl der Genträger						Häufigkeit der Genträger auf 100 000 Einwohner			
		A			B			C		A	
		H	K	H	K	H	K	H	K	H	K
Eschwege	48396	3						6,20	-	6,20	-
Frankenberg	35122	9	4					25,62	11,39	25,62	11,39
Fritzlar	55792							-	-	-	-
Fulda/Land	70985	5	1	1				7,04	1,41	8,45	1,41
Hersfeld	44988			2				-	-	4,45	-
Hofgeismar	40422	2	1					4,95	2,47	4,95	2,47
Hünfeld	25122	3	1	2				11,94	3,98	19,90	3,98
Kassel/Land	64022	3						4,69	-	4,69	-
Marburg/Land	64563	15	3	1				23,23	4,65	24,78	4,65
Melsungen	33260							-	-	-	-
Rotenburg	38738	12	2					30,98	5,16	30,98	5,16
Waldeck	60156	2	1					3,32	1,66	3,32	1,66
Witzenhausen	36214							-	-	-	-
Wolfhagen	26479	3	2					11,33	7,55	11,33	7,55
Ziegenhain	40008	5	2					12,50	5,00	12,50	5,00
Fulda/Stadt	27753	3	1	1				10,81	3,60	14,41	3,60
Kassel/Stadt	175179	7	4	2	1	2	1	4,00	2,28	6,28	3,34
Marburg/Stadt	28439	6	2					21,70	7,03	21,10	7,03
Reg.-Bezirk Kassel insges.	915638	78	24	9	1	2	1	8,52	2,62	9,72	2,84

Tab. VI, 3 Die Choreagenträger i. d. Wohnbevölkerung des Reg.-Bez. Kassel am 16.3.1933

Kreis	Einwohner- zahl	Anzahl der Genträger				Häufigkeit der Genträger auf 100 000 Einwohner			
		A		B		C		A	
		H	K	H	K	H	K	H	K
									A+B+C
Eschwege	51192	3						5,86	-
Frankenberg	36456	8	3					21,94	8,23
Fritzlar	58023					1		-	-
Fulda/Land	71883	5	1	1				6,96	1,39
Hersfeld	49017	2	1	2				4,08	2,04
Hofgeismar	41620	2	1					4,81	2,40
Hünfeld	25277	2	1	2				7,91	3,96
Kassel/Land	50937	3	2					5,89	3,92
Marburg/Land	65625	13	5	1				19,81	7,62
Nelsungen	34290							-	-
Rotenburg	41871	11	5					26,27	11,94
Waldeck	62068							-	-
Witzenhausen	37877							-	-
Wolfhagen	27313	2	1					7,32	3,66
Ziegenhain	40414	4	4			1		12,38	9,90
Fulda/Stadt	33963	2	2	1				5,89	5,89
Kassel/Stadt	216141	6	3	1		2	1	2,78	1,39
Marburg/Stadt	27920	7	2					25,07	7,16
Reg.-Bezirk Kassel insges.	971887	71	31	8		4	1	7,31	3,19
								8,54	3,29

Tab. VI.4 Die Choreagenträger i.d.Wohnbevölkerung des Reg.-Bez.Kassel am 17.5.1939

Kreis	Einwohner- zahl	Anzahl der Centner						Häufigkeit der Centner auf 100 000 Einwohner					
		A			B			C			A		
		H	K	H	H	K	H	H	K	H	H	K	A+B+C
Eschwege	73233	3	2								4,10	2,73	2,73
Frankenberg	52380	7	4	2	2	2	1	1			13,36	7,64	11,45
Fritzlar	87938			1	1	1					-	-	-
Fulda/Land	94928	4	2	1	1	1					4,21	2,11	3,16
Hersfeld	71511	1		2	2	2					1,40	-	2,80
Hofgeismar	66128	1	1								1,51	1,51	1,51
Hünfeld	37789	1		3		2					2,65	-	5,29
Kassel/Land	72561	2	1								2,76	1,38	1,38
Marburg/Land	96127	9	5				1				9,36	5,20	5,20
Melsungen	51431										-	-	-
Rotenburg	62449	7	5	1	1	1					11,21	8,01	9,61
Waldeck	91952	1									1,09	-	-
Witzenhausen	56308										-	-	-
Wolfhagen	41728	3	3								7,19	7,19	7,19
Ziegenhain	60643	2	2	1	1	1					4,95	3,30	4,95
Fulda/Stadt	42213	3	2	1							7,11	4,74	4,74
Kassel/Stadt	162132	3	2				1				1,85	1,23	1,23
Marburg/Stadt	39530	6	4	1	1	1					15,18	10,12	12,65
Reg.-Bezirk Kassel insges.	1260954	54	33	13	13	10	4				4,28	2,62	3,41

Tab. VI,6 Die Choreagenträger i.d.Wohnbevölkerung des Reg.-Bez. Kassel am 13.9.1950

Kreis	Einwohner- zahl	Anzahl der Genträger						Häufigkeit der Genträger auf 100 000 Einwohner			
		A		B		C		A		A+B+C	
		H	K	H	K	H	K	H	K	H	K
Eschwege	66686	1	1					1,50	1,50	1,50	1,50
Frankenberg	47716	6	6	1	1	1	1	12,57	12,57	16,77	16,77
Fritzlar	78435			1	1	1		-	-	2,55	-
Fulda/Land	95966	3	2	1	1			3,13	2,08	4,17	3,13
Hersfeld	71113			1	1			-	-	1,41	1,41
Nofelsmar	58135							-	-	-	-
Hünfeld	34566	1	1	2	2			2,89	2,89	8,68	8,68
Kassel/Land	76286	1	1					-	-	1,31	1,31
Narburg/Land	98918	3	2			1	1	3,03	2,02	4,04	3,03
Nelsungen	45193							-	-	-	-
Rotenburg	56322	3	2					5,33	3,55	5,33	3,55
Waldeck	86308							-	-	-	-
Witzenhausen	52454							-	-	-	-
Wolfhagen	37365	3	3					8,03	8,03	8,03	8,03
Ziegenhain	53399	2	2					3,75	3,75	3,75	3,75
Fulda/Stadt	45131	2	2	1	1			4,43	4,43	6,65	6,65
Kassel/Stadt	207507	3	3	1	1	1	1	1,45	1,45	2,41	2,41
Narburg/Stadt	44853	3	1					6,69	2,23	6,69	2,23
Reg.-Bezirk Kassel insges.	1256353	31	26	8	7	4	3	2,47	2,07	3,42	2,87

Tab. VI,7 Die Choreagenträger i.d.Wohnbevölkerung des Reg.-Bez. Kassel am 6.6.1961

Kreis	Geburtenzahl	Geburten von Chorea- tikern			Chorea- tikerhäufigkeit auf 100 000 Lebendgeborene	
		A	B	C	A	A+B+C
Eschwege	42630				-	-
Frankenberg	23062	7		1	30,35	34,69
Fritzlar	46839	1			2,13	2,13
Fulda	74296	7	3		9,42	13,46
Hersfeld	34307		3		-	8,74
Hofgeismar	35109	2			5,70	5,70
Hünfeld	23148	5	1		21,60	25,92
Kassel/Land	60423				-	-
Marburg	68706	20	3	1	29,11	34,93
Melsungen	28976				-	-
Rotenburg	33315	15	1	4	45,02	60,03
Waldeck	52409	2			3,82	3,82
Witzenhausen	31079	2			6,44	6,44
Wolfhagen	23862	2		1	8,38	12,57
Ziegenhain	30649	3			9,79	9,79
Kassel/Stadt	75651	2	1	1	2,64	5,29
Reg.-Bezirk Kassel insges.:	684461	68	12	8	9,93	12,86

Tab. VI, 8 Zwischen dem 1.1.1880 und dem 31.12.1909
im Reg.-Bezirk Kassel geborene Chorea-
tiker

Kreis	Geburtenzahl	Geburten von Chorea- tikern			Chorea- tikerhäufigkeit auf 100 000 Lebendgeborene	
		A	B	C	A	A+B+C
Eschwege	7822				-	-
Frankenberg	4322	2			46,27	46,27
Fritzlar	8772				-	-
Fulda	12215	1			8,19	8,19
Hersfeld	5931		1		-	16,86
Hofgeismar	6533				-	-
Hünfeld	4276	3			70,16	70,16
Kassel/Land	9311				-	-
Marburg	11143	3	1		26,29	35,90
Melsungen	5189				-	-
Rotenburg	6182	2			32,35	32,35
Waldeck	9513				-	-
Witzenhausen	5579				-	-
Wolfhagen	4376				-	-
Ziegenhain	5500				-	-
Kassel/Stadt	8828		1	1	-	22,66
Reg.-Bezirk						
Kassel insges.:	115492	11	3	1	9,52	12,99

Tab. VI, 9 Zwischen dem 1.1.1880 und dem 31.12.1884
im Reg.-Bezirk Kassel geborene Chorea-
tiker

Kreis	Geburtenzahl	Geburten von Chorea- tikern			Chorea- tikerhäufigkeit auf 100 000 Lebendgeborene	
		A	B	C	A	A+B+C
Eschwege	6851				-	-
Frankenberg	3833	3		1	78,27	104,36
Fritzlar	7822				-	-
Fulda	11947		1		8,37	8,37
Hersfeld	5678		1		17,61	17,61
Hofgeismar	6047				-	-
Hünfeld	3984		1		25,10	25,10
Kassel/Land	10158				-	-
Marburg	11506	1	1	1	8,69	26,07
Melsungen	4721				-	-
Rotenburg	5463	3	1		54,91	73,22
Waldeck	8987				-	-
Witzenhausen	5086	1			19,66	19,66
Wolfhagen	3866	1			25,87	25,87
Ziegenhain	4965	2			40,28	40,28
Kassel/Stadt	10379				-	-
Reg.-Bezirk						
Kassel insges.:	111293	11	5	2	9,88	16,17

Tab. VI, 11 Zwischen dem 1.1.1890 und dem 31.12.1894
im Reg.-Bezirk Kassel geborene Chorea-
tiker

Kreis	Geburtenzahl	Geburten von Chorea- tikern			Chorea- tikerhäufigkeit auf 100 000 Lebendgeborene	
		A	B	C	A	A+B+C
Eschwege	6947				-	-
Frankenberg	3737				-	-
Fritzlar	7293	1			13,71	13,71
Fulda	12028	1			8,31	8,31
Hersfeld	5356				-	-
Hofgeismar	5554	1			18,00	18,00
Hünfeld	3609	1			27,71	27,71
Kassel/Land	10741				-	-
Marburg	11058	7			63,30	63,30
Melsungen	4636				-	-
Rotenburg	5190	1		4	19,27	96,34
Waldeck	8572				-	-
Witzenhausen	5073	1			19,71	19,71
Wolfhagen	3895				-	-
Ziegenhain	4804	1			20,82	20,82
Kassel/Stadt	12601				-	-
Reg.-Bezirk						
Kassel insges.:	111121	14		4	12,60	16,20

Tab. VI, 12 Zwischen dem 1.1.1895 und dem 31.12.1899

im Reg.-Bezirk Kassel geborene Chorea-
tiker

Kreis	Geburtenzahl	Geburten von Choreatikern			Choreatikerhäufigkeit auf 100 000 Lebendgeborene	
		A	B	C	A	A+B+C
Eschwege	7055				-	-
Fronkenberg	3697				-	-
Fritzlar	7183				-	-
Fulda	12847	1	1		7,78	15,57
Hersfeld	5663		1		-	17,66
Hofgeismar	5446				-	-
Künfeld	3572				-	-
Kassel/Land	10983				-	-
Karburg	11472	1			8,72	8,72
Melsungen	4695				-	-
Rotenburg	5286	7			132,43	132,43
Waldeck	8116	1			12,32	12,32
Witzenhausen	5221				-	-
Wolfhagen	3901				-	-
Ziegenhain	4858				-	-
Kassel/Stadt	15375	2			13,00	13,00
Reg.-Bezirk Kassel insges.:	115370	12	2		10,40	12,13

Tab. VI, 12 Zwischen den 1.1.1900 und den 31.12.1904
im Reg.-Bezirk Kassel geborene Choreatiker

Erkrankungs- alter (x)	Anzahl der Fälle (Summe=H)		% - Anteil		Kumulierter %-Anteil (Px)		Anzahl der x-Altrigen i.d. Bevölkerung (Nx)
	A	B+C	A	A+B+C	A	A+B+C	
17	1		3,225	3,125	3,225	3,125	16522
24	1		3,225	3,125	6,45	6,25	10496
29	1		9,675	9,375	16,125	15,625	34600
30	2						
31	3						
33	1		16,125	15,625	32,25	31,25	54231
34	1						
36	1						
37	2		19,35	18,75	51,6	50	66088
39	1						
40	2						
42	2	1					
43	1		12,9	15,625	64,5	65,625	40818
45	1						
46	1						
47	1		12,9	12,5	77,4	78,125	47428
48	1						
49	1						
52	2		6,45	6,25	83,85	84,375	10885
59	1		6,45	6,25	90,3	90,625	20216
60	1						
63	1						
64	1		9,7	9,375	100	100	28572
65	1						

Tab. VI, 15: Werte zur Errechnung der Heterozygotenhäufigkeit
am 17.5.1939 im Reg.-Bz. Kassel nach der Methode von
Reed und Chandler (1958).

(Die Werte für Nx für den Reg.-Bz. Kassel in seinen heutigen Grenzen, welche der Erfassung zugrundeliegen, sind nicht verfügbar. Sie wurden daher aus der Altersverteilung der Bevölkerung im gesamten Land Hessen errechnet, indem die prozentualen Anteile der einzelnen Altersklassen auf die Einwohnerzahl des Regierungsbezirks bezogen wurden. Eine weitere Einschränkung ergibt sich daraus, daß die Angaben in der Bevölkerungsstatistik nicht für jedes Lebensalter gesondert gemacht sind, sondern für Gruppen von meist fünf Jahrgängen, wie z.B. "46- bis 50-Jährige: 6,1 %". So war eine weitere Umrechnung notwendig: Zur Ermittlung beispielsweise der Anzahl der 59/60-Jährigen wurde die der 56- bis 60-Jährigen mit 0,4 multipliziert.)

B) Beispiele zur Erläuterung von Kap. II,B.

Im folgenden seien die in Kap. II,B erwähnten Familienakten, Anfragebögen und Zählzettel gezeigt.

Die zur Verdeutlichung eingetragenen Namen sind willkürlich eingesetzt. Sie kommen unter den von mir erfassten Choreatikerfamilien nicht vor.

Fam.-Nr.	Kenn-Nr.	Name
287	1986	Kurtz

Kurtz, Otto 17.11.1921 Fulda
Name, bei Frauen: Geburtsname, Vorname, Geburtstag: Geburtsort:

Fulda, Hünfelder Str. 39 (1964) Zimmermann
Anschrift (mit Datum): Beruf:

1954
Beginn:

3.4.1948, Fulda 3
Verheiratet: Wann, wo? Zahl der Kinder:

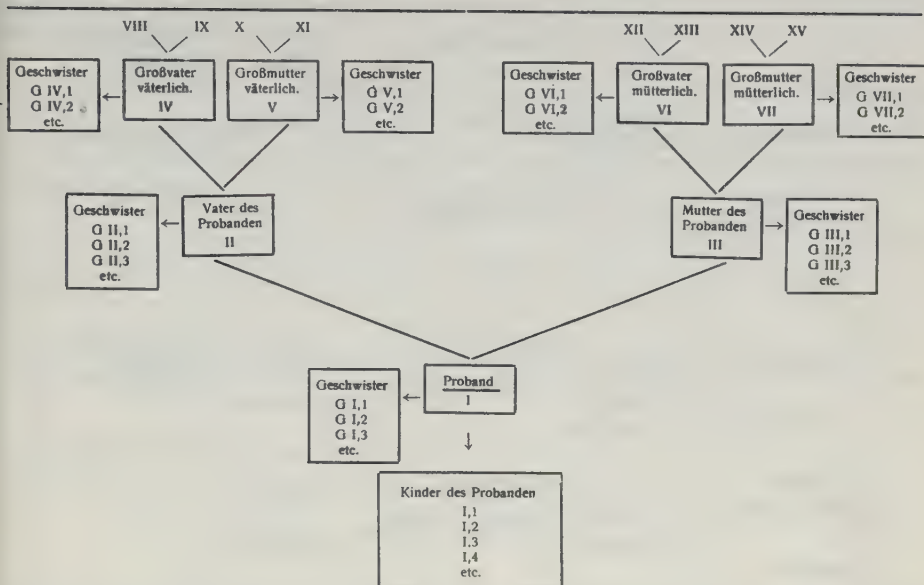
K.Marianne, geb.Luckasch, Fulda, Hünf.Str.39
Name und Anschrift des Ehepartners:

23.9.1964, Fulda
Falls Proband verstorben ist, Sterbedatum und Ort:

Diagnose: Chorea Huntington

Klinikaufenthalt: 2.6. - 18.6.1956 UNK Marburg

Kennziffer d. Stammtafel	Geschlecht	Name Vorname	Geburstag Geburtsort	Adresse (mit Datum)	Krank ja/nein	Beginn	Sterbedatum- und -ort	Sonstiges
II	♂	Kurtz	25.4. 1890	Fulda Bahnhof- str.9	ja	1930	18.6. 1942	UNK Marburg 8.8.-25.8.1941
		Johann	Eichen- zell Kr.Fulda	(1942)			Fulda	
III	♀	Kurtz, geb.Bauer	19.5. 1894	Fulda Hünfelder Str.39	nein		lebt 1964	
		Elisabeth	Bronzell kr.Fulda	(1964)				



Kennziffer d. Stammtafel	Geschlecht	Name Vorname	Geburtsstag Geburtsort	Adresse (mit Datum)	Krank ja/nein	Beginn	Sterbedatum- und -ort	Sonstiges
I,1 ♂		Kurtz	3.2. 1949	Fulda Hünfelder Str.39 (1964)				1964 gesund
		Erwin	Fulda					
I,2 ♀		Kurtz	18.12. 1950	"				"
		Ingrid	Fulda					
I,3 ♀		Kurtz	4.7. 1953	"				"
		Gisela	Fulda					

GI,1	♂	Kurtz	22.1. 1919	Frankf./M Am Zoo 44	ja	1951	13.7. 1960	Psych.Kr.hs. Gießen
		Ludwig	Eichenzell Kr.Fulda	(1960)			Gießen	5.11.1959 - + = Fall 2214
GI,2	♀	Bieser, geb.Kurtz	14.4. 1924	Sorga üb. Bad Hersfeld				1964 gesund
		Maria	Fulda	(1964)				
IV	♂	Kurtz	1865	Eichenzell	ja	?	12.7. 1924	Psych.Kr.hs Marburg
		Wilhelm	Eichenzell Kr.Fulda	(1924)			Marburg	11.9.1919 - +
V	♀	Kurtz geb.Laube	1868	Eichenzell	nein		16.1. 1937	Eichenzell
		Amalia	Eichenzell	(1937)				
GIV,1	♂	Kurtz	1866	Eichenzell	?		7.6. 1941	Anstalt Hadamar
		Georg	Eichenzell	(1920)			Hadamar üb.Limb.	8.9.1920 - +
VIII,1	♂	Kurtz		Eichenzell			8.9. 1890	Eichenzell
		Ludwig		(1890)				
IX	♀	Kurtz geb. ?		"			14.1. 1893	Eichenzell
		Elisabeth						

An das

Einwohnermeldeamt

64 Fulda

Az.: 1986 (Bitte, bei Antwort angeben)

Die nachstehend erbetene Auskunft wird für eine wichtige ärztlich-wissenschaftliche Nachforschung benötigt.
Wir bitten höflichst, die Auskunft kostenlos zu erteilen.

A = Ausgangsperson, auf die sich nachstehende Fragen beziehen:

K u r t z , Otto, geb.am 17.11.1921, wohnhaft in Fulda,
soll drei Kinder haben

FRAGEN, um deren möglichst vollständige Beantwortung gebeten wird:
(Urschriftliche Beantwortung genügt uns)

1. Genaue Anschrift von A ?
2. Geburtsort von A ?
3. Namen, Geburtsdaten und -orte der Kinder von A ?

Bitte, erlauben Sie, daß ich mich für Ihre Mühe im Voraus bedanke.

(Prof. Wendt)

Familie-- Fall-Nr. Geschlecht Diagnose

Name-----Geburtsname-----Vorname-----

Geb.-Datum Ort-----Kreis-----Reg.-Bz./Land-----

Sterbedatum Ort-----Kreis-----Reg.-Bz./Land-----

Erkrankungsjahr -alter-- Kranksdauer Sterbealter

Kinderzahl davon krank (Nummern)-----

Wohnort Kreis Reg.-Bz./Land

am 1.12.1910:-----

am 16. 6.1925:-----

am 16. 3.1933:-----

am 17.5. 1939:-----

am 29.10.1946:-----

am 19. 3.1950:-----

am 6. 6.1961:-----

(Ist ein Wohnort durch Aufenthalt in einer Heil-
oder Pflegeanstalt bedingt, so wird er durch HA
(rot) gekennzeichnet. Der Reg.-Bz.Kassel (Ks/Hes)
wird rot geschrieben. Die Stichtage, an denen der
Patient bereits krank war, werden rot unterstri.)

Muster VI,3: Zählzettel

C) Schrifttumsverzeichnis

- Bayulkem, F. u. I. Turek:
Huntington's Chorea in Turkey.
Psychiatr. Quart. 35, 258-260, Utica, N.Y., 1961
- Bickford, J.A.R. u. R.M.Ellison:
The high incidence of Huntington's chorea in the
Duchy of Cornwall.
J. Ment. Sc. 99, 291-294, London 1953
- Brothers, C.R.D. u. W.A. Meadows:
An investigation of Huntington's chorea in Victoria.
J. Ment. Sc. 101, 548-563, London 1955
- Browning, W.:
Note on the temporal, geographic, and racial distribution of Huntington's chorea.
Neurographs, 1, 2, 150-152, New York 1908
- Entres, J.L.:
Genealogische Studie zur Differentialdiagnose zwischen
Wilson'scher Krankheit und Huntingtonscher Chorea.
Zschr. ges. Neurol. Psychiatr. 98, 497-509, Berlin 1925
- Hallervorden, J.:
Huntingtonsche Chorea.
In: Hdb.d.spez.patholog.Anatomie u. Histologie.
Herausgeber: v.Lubarsch, O., F.Henke u.R. Rössle,
13 Bd., 1.Teil, Bandteil A, S. 793-822,
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957
- Hessisches Statistisches Landesamt, Wiesbaden
Statistisches Handbuch für Hessen, Frankfurt/m., 1948
- Huntington, G.:
Über Chorea.
Vortrag, gehalten vor der Meigs und Mason Academy zu
Middleport, Ohio, am 15. Februar 1872.
Deutsche Übersetzung in
Steyerthal, A.:
Über Huntington'sche Chorea.
Arch. Psychiatr. 44, 2, 656-668, Berlin 1908
- Kehrer, F.:
Erblichkeit und Nervenleiden.
Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und
Psychiatrie, Heft 50, Berlin 1928

Kehrer, F.:

Der Erbveitstanz.

In: Hdb. d. Erbkrankheiten

Herausgeber: Gütt, A.

Leipzig 1940

Kishimoto, K., M. Nakamura u. Y. Sotokawa:

On population genetics of Huntington's chorea in Japan.

Third international congress of neuropathologie, 217-227.

London, New York, Paris, Los Angeles 1959

Klintworth, G.K.:

Huntington's chorea in South Africa.

S. Afr. Med. J., 36, 896-898, Cape Town 1962

Landzettel, H.J.:

Statistische Untersuchungen zur Klinik* der Huntington'schen Chorea.

Inaug.-Diss., Marburg 1961

Lyoh, R.L.:

Huntington's chorea in the Moray Firth Area.

Brit. Med. J. 5288, 1301-1306, London 1962

Nachtsheim, H.:

Die Mutationsrate menschlicher Gene.

Die Naturwissenschaften 41, 17, 385-392, Berlin 1954

Nachtsheim, H.:

Häufigkeit und Verbreitung krankhafter Gene in menschlichen Populationen.

Münch. Med. Wschr. 97, 6, 157-162, München 1955

Nachtsheim, H., F. Vogel u. G.G. Wendt:

Wege und Irrwege bei der Erforschung der Mutationsrate menschlicher Gene.

Zschr. menschl. Vererb.-Konstit. Lehre 35, 3, 303-320, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960

Oepen, H.:

Zur Phänogenese der Huntingtonschen Chorea.

Vortrag, gehalten vor der Medizinischen Gesellschaft Marburg, am 3.5.1965

Oepen, H.:

Klinisch-genetische Untersuchungen zur Phänogenese der Huntingtonschen Chorea.
Im Druck.

Ørbeck, A.L. u. T. Quelprud:

Setesdalsrykka.

Skrifter utgitt av Det Norske Videnskaps-Akademi i Oslo,
I. Mat.-Naturv. Klasse, No. 1, Oslo 1954

Panse, F.:

Die Er chorea.

Sammlung psychiatr. u. neurolog. Einzeldarstellungen,
Bd. 18, Leipzig 1942

Parker, N.:

Observations on Huntington's chorea based on a Queens-
land survey.

Med. J. Australia 45, 351-359, Sidney 1958

Pearson, J.S., M.C. Petersen, J.A. Lazarte, H.E. Blodgett
u. I.B. Kley:

An educational approach to the social problem of
Huntington's chorea.

Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 30, 16, 349-358,
Rochester, Minnesota 1955

Pleydell, M.J.:

Huntington's chorea in Northamptonshire.

Brit. Med. J. II, 1121-1128, London 1954

Pleydell, M.J.:

Huntington's chorea in Northamptonshire.

Brit. Med. J. 4944, S. 889, London 1955

Reed, T.E. u. H.J. Chandler:

Huntington's chorea in Michigan.

Amer. J. Human Genetics 10, 2, 201-225, Baltimore 1958

Spillane, J. u. R. Phillips:

Huntington's chorea in South Wales.

Quart. J. Med., N.S., 6, 24, 403-423, Oxford 1937

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden:

Bevölkerung und Kultur, Reihe 1.

Stuttgart 1958

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden:

Allgemeine Sterbetafel für die Bundesrepublik Deutsch-
land.

Stuttgart 1965

Vogel, F.:

Lehrbuch der Allgemeinen Humangenetik.

Berlin, Göttingen, Heidelberg 1961

Steyerthal, A.:

Über Huntington'sche Chorea.

Arch. Psychiatr. 44, 2, 656-668, Berlin 1908

Wendt, G.G.:

Das Erkrankungsalter bei der Huntingtonschen Chorea.

Acta genet. statist. med. 9, 1, 18-32, Basel 1959

Wendt, G.G.:

Praktische Erfahrungen bei der Sammlung aller Fälle von Huntington'scher Chorea im Bundesgebiet.

In: Die Mutationsrate bei Versuchstieren und beim Menschen. Heft 17 der Schriftenreihe "Strahlenschutz" des Bundesministers für Atomkernenergie und Wasserwirtschaft. München 1960

Wendt, G.G. :

Die Fruchtbarkeit von Kranken mit Huntington'scher Chorea.

Proceedings of The Second Internat. Congr. of Human Genetics, Vol. II, S. 1083, Rom 1961

Wendt, G.G.:

Das Problem der zivilisatorischen Erbschäden beim Menschen.

Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg 83/84, Marburg 1961/62

Wendt, G.G., I. Landzettel u. K. Solth:

Krankheitsdauer und Lebenserwartung bei der Huntington'schen Chorea.

Archiv f. Psychiatrie 201, 298-312, Berlin 1960

Wendt, G.G., K. Solth u. H.J. Landzettel:

Kinderzahl, Erkrankungsalter und Sterbealter bei der Huntington'schen Chorea.

Anthrop. Anzeiger 24, 4, 299-309, Stuttgart 1961

Zolliker, A.:

Die Chorea Huntington in der Schweiz.

Schweiz. Arch. Neurol. 64, 448-457, Zürich 1949

Herrn Prof.Dr.med.G.G.Wendt, Direktor des Instituts für Humangenetik an der Philipps-Universität Marburg, danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung.

Herrn Dr.med.Heinrich Oepen, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie am Institut für Humangenetik der Philipps-Universität Marburg, danke ich für viele Ratschläge und seine Hilfe bei der Bearbeitung der Krankengeschichten.

Lebenslauf

Als Sohn des Diplom-Ingenieurs Rudolf Hooß und seiner Frau Else, geb. ter Jung, wurde ich am 13. Juli 1939 in Stettin geboren. Die Flucht führte meine Familie 1945 nach Lübeck, wo wir heimisch wurden.

Zu Ostern 1946 kam ich auf die Volksschule in Lübeck-Kücknitz. Seit Ostern 1951 besuchte ich den humanistischen Zweig des Katharineums zu Lübeck, wo ich am 13. Februar 1959 das Abitur bestand.

Nach dem Krankenpflegepraktikum am Kinderkrankenhaus des Lübecker Städtischen Krankenhauses Süd begann ich im Sommersemester 1959 an der Philipps-Universität Marburg das Medizinstudium. Nach dem SS 1960 legte ich die naturwissenschaftliche, im Herbst 1961 die ärztliche Vorprüfung ab. Das Wintersemester 1961/62 verbrachte ich auf der Universität Innsbruck. Wieder in Marburg bestand ich nach fünf weiteren klinischen Semestern am 19. Februar 1965 das Staatsexamen.

Im April 1964 hatte ich die Philologie-Studentin Gerlinde Scheewe geneiratet.

Nach dem Examen arbeitete ich ein Jahr lang als Assistent von Herrn Professor Wendt am Institut für Humangenetik der Marburger Universität.

Im März 1966 begann ich meine praktische Ausbildung als Medizinalassistent am Städtischen Krankenhaus Lüneburg.

Meine Anschrift: 314 Lüneburg
Wilschenbrucherweg 63

Meine akademischen Lehrer waren die Frauen und Herren Professoren und Dozenten:

In Marburg: Amon, Beckmann, Bock, Braun-Falco, Bücher, Deicher, Dimroth, Dittrich, Dorer, Eggstein, Exner, Gedigh, Gerock, Golenhofen, Gorceix, Graul, Hamm, Hartmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jakob, Kessel, Kessler, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Niessing, Nieth, Neubauer, Oehme, Oksche, Overbeck, Petry, Potschke, Rodeck, Rosenthal, Sauer, Schiff, Schleyer, Schmid, W. Schmidt, H. Schmitz, Schölmerich, H.E. Schultze, Schweiger, Seidel, Siegert, Siess, Solth, Stein, Straub, Streicher, Waller, Walcher, Winkler, Würterle, Vogt, Wendt.

In Innsbruck: Asperger, Ganner, Hittmair, Huber, Lang, Mauser, Scharfetter, Stumpfl, Tapfer, Windischer.

